

München 1960

**Die augenblickliche Situation der
Chemo-Therapie
bakterieller Infektion**

(Stand vom 1. 1. 1959)

Hans Georg Falk



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554030_0075

**Die augenblickliche Situation der Chemo-
Therapie bakterieller Infektionen**

(Stand vom 1. 1. 1959)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans Georg Falk
aus Tilsit

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. med. W. HARTENBACH
Dekan: Professor Dr. med. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 9.2.60



INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung	Seite
A)	Historisches	11
	a) Vorläufer der Chemotherapie und Sulfonamide	
	b) Antibiotika	13
II.	Theoretischer Teil - Sulfonamide	16
A)	Resorption und Ausscheidung	
	a) Blutspiegel	
	b) Harnspiegel	17
B)	Wirkungsweise	18
	a) Wirkungsmechanismus	
	1. Bakteriostase	
	2. Bakterizidie	19
	b) Wirkungsintensität	19
	1. Struktur der Sulfonamide als Gradmesser	
	2. Konzentration und Verweildauer	
C)	Toxizität	20
	a) Akute Toxizität	
	b) Chronische Toxizität	
	c) Dosis letalis 50	
D)	Nebenwirkungen	20
	a) Allergische Erscheinungen	23
	b) Nausea und Erbrechen	
	c) Blutbildschädigungen	
	d) Nierenschäden	
	e) Leberschäden	24
E)	Indikationen für die Sulfonamid-Therapie	
	a) Spezifizierung der Präparate	25
	b) Empfindliche Erreger	
	c) Indikationsgebiete	26
	1. Respirationstrakt	
	2. Digestionstrakt	
	3. Uro-Genital-Trakt	
	4. HNO-Heilkunde	
	5. Dermatologie	
	6. Ophthalmologie	27

	7. Allgemein in allen Fachdisziplinen	27
	d. Gegenindikationen	
F)	Dosierung	
G)	Resistenzproblem	28
H)	Durchführung der Therapie	
III.	Spezieller Teil - Sulfonamide	29
A)	Darmspezifische Sulfonamide	30
	a) Sulfaguanidin	
	b) Phthalylsulfathiazol	31
	c) Formosulfathiazol	32
	d) Formophthalyl-Sulfanilylcarbamid	33
B)	All-round-Sulfonamide	34
	a) Allgemeines	
	1. Clearance	
	2. Löslichkeit	35
	3. Toxizität	36
	4. Verträglichkeit	38
	5. Resorption	39
	6. Ausscheidung	
	b) Sulfadimetin	
	c) Sulfisoxazol	42
C)	Depot-Sulfonamide	45
	a) Sulfaäthylthiodiazol	46
	b) Sulfamethoxypyridazin	49
	c) Sulfaphenylpyrazol	51
	d) Dimethoxysulfadiazin	52
C)	Harnspezifische Sulfonamide	53
	a) Sulfamethylthiodiazol	
	b) N-Sulfanilylcarbamid	54
D)	Sulfonamid-Kombinationen	57
	a) Sulfapyrimidin + Sulfamethylpyrimidin + Sulfaäthylthiodiazol	58
	b) Sulfamethylpyrimidin + Sulfadimethylpyrimidin	60
	c) Isopropoxy-benzoyl-p-aminobenzolsulfonamid + Sulfamethylpyrimidin	61
IV.	Theoretischer Teil - Antibiotika	64
A)	Auffindung des Penicillin	
	a) Sir Alexander Fleming	

b)	Die sog. "Oxford-Gruppe"	64
c)	Die ersten Antibiotika	65
d)	Weitere Entwicklungen	66
e)	Die Situation in Deutschland	
B)	Wirkung der Antibiotika	67
a)	Blutspiegel	
b)	Verhalten im Organismus	
c)	Konzentration in den Körperorganen bzw. -flüssigkeiten	
V.	Spezieller Teil - Antibiotika	68
A)	Penicillin	
a)	Verschiedene Varianten	
b)	Herstellung	
c)	Haltbarkeit und Inaktivierung	69
d)	Reinheit und Standardisierung	
e)	Wirkungsweise	70
f)	Wirkungsspektrum	71
g)	Wirkungsintensität	
h)	Resistenzproblem	72
i)	Kontraindikationen, Nebenwirkungen	73
k)	Anwendung und Darreichungsformen	77
l)	Depotpenicilline	79
m)	Dosierung	82
n)	Wichtigste Präparate in Deutschland	83
o)	Penicillin V	87
p)	DBA e D - Penicillin	90
r)	Penaethamat-hydrojodid	91
s)	Penicillin O	
t)	Kombinationen von Penicillin mit Sulfonamiden	92
B)	Streptomycin	94
a)	Entdeckung und Entwicklung	
b)	Chemie	
c)	Pharmakologie	96
d)	Wirkungsmechanismus	97
e)	Bakteriologie	
f)	Resistenz	98
g)	Wirkungsspektrum	99
h)	Nebenwirkungen	
i)	Reduzierung der Nebenwirkungen	102

1. Kombination von Streptomycin mit Dihydrostreptomycin	102
2. Kombination mit Pantothensäure	
k) Richtlinien für die Streptomycin-Behandlung	103
l) Anwendungsarten	
m) Dosierung	105
n) Zubereitungen	
o) Indikationen	106
p) Kombinationen von Streptomycin mit Penicillin	107
C) Die Tetracycline	114
CA) Allgemeiner Überblick	
CB) Tetracyclin	116
a) Wirkungsspektrum und Wirkungsweise	
b) Chemie	117
c) Stabilität	
d) Pharmakologie	
e) Nebenwirkungen	118
f) Richtlinien für die Therapie	
g) Darreichungsformen und deren Dosierung	119
h) Handelspräparate	120
i) Tetracyclin SF	
k) Tetracyclin mit Polyvitaminzusatz	122
l) Tetracyclin-Phosphatkomplex	
CC) Chlortetracyclin-Aureomycin	123
a) Darstellung	
b) Chemie	
c) Stabilität	124
d) Pharmakologie	
e) Wirkungsspektrum, Resistenz	125
f) Nebenwirkungen	126
g) Anwendungsformen und Dosierung	127
CD) Oxytetracyclin - Terramycin	129
a) Darstellung	
b) Chemie	
c) Pharmakologie	
d) Wirkungsspektrum	131
e) Nebenwirkungen, Toxizität	
f) Anwendungsformen und Dosierung	132
g) Terramycin SF	134

CE) Pyrrilidino - Methyl - Tetracyclin, Reverin	135
a) Darstellung	
b) Chemie	
c) Vorteil gegenüber den bisherigen Tetracyclinen	
d) Bakteriologie	136
e) Pharmakologie	
f) Nebenwirkungen	138
g) Anwendungsformen und Dosierung	139
h) Indikationen	
D) Weitere Breitspektrum - Antibiotika	140
DA) Chloramphenicol	
a) Chemie	
b) Pharmakologie	141
c) Wirkung	142
d) Resistenz	
e) Nebenwirkungen	
f) Konsequenzen für die Behandlung mit Chloramphenicol	143
g) Anwendungsarten und Dosierung	144
h) Handelspräparate in Deutschland	145
DB) Erythromycin	146
a) Chemie	
b) Löslichkeit und Stabilität	
c) Pharmakologie	
d) Wirkungsweise	147
e) Nebenwirkungen	148
f) Verabreichungsarten und Dosierung	
g) Indikationen	149
DC) Oleandomycin	150
a) Chemie	
b) Stabilität	
c) Löslichkeit	
d) Pharmakologie	
e) Wirkungsweise	151
f) Verabreichungsarten	152
g) Handelspräparate, Kombinationen	
DD) Spiramycin	153
a) Chemie	
b) Stabilität	

c) Pharmakologie	153
d) Wirkungsweise	154
e) Verabreichungsarten und Dosierung	155
DE) Carbomycin - Magnamycin A	
a) Chemie	
b) Pharmakologie	156
c) Wirkungsspektrum	
d) Nebenwirkungen	
e) Applikationsformen und Dosierung	157
f) Magnamycin B	
DF) Bacitracin	
a) Chemie	
b) Wirkungsspektrum	
c) Pharmakologie	
d) Nebenwirkungen	158
e) Kombinationspräparate	
f) Anwendungsformen	
DG) Thyrotricin	159
a) Darstellung	
b) Chemie	
c) Toxizität	
d) Wirkungsspektrum	
e) Indikationen	
f) Handelspräparate in Deutschland	
E) Speziell gegen gramnegative Erreger wirksame Antibiotika	160
EA) Polymyxin	
a) Darstellung	
b) Chemie	
c) Wirkungsspektrum	161
d) Resistenz	
e) Pharmakologie	
f) Nebenwirkungen	
g) Dosierung	162
EB) Neomycin	
a) Darstellung	
b) Chemie	
c) Wirkungsspektrum	163
d) Pharmakologie	
e) Anwendungsformen und Dosierung	

f) Handelspräparate	164
F) Antibiotika mit bestimmten Wirkungsspitzen	
FA) Viomycin	165
a) Darstellung	
b) Chemie	
c) Wirkungsspektrum	
d) Resistenz	
e) Pharmakologie	
f) Nebenwirkungen	166
g) Applikationsarten und Dosierung	
h) Handelspräparate	167
FB) Fumagallin	
FC) Nystatin	
a) Darstellung	
b) Chemie	
c) Applikationsmöglichkeiten	168
d) Wirkungsspektrum	
e) Anwendungsformen und Dosierung, Krankheitsbilder	169
f) Kombination mit Tetracyclin	171
G) Neueste Ergebnisse der Antibiotika - Forschung	
GA) Kanamycin	
a) Darstellung	172
b) Chemie	
c) Wirkungsspektrum	
d) Resistenz	173
e) Nebenwirkungen	
f) Anwendung und Dosierung	
g) Handelspräparate	174
GB) Novobiocin	
a) Darstellung	
b) Chemie	
c) Pharmakologie	
d) Toxizität	175
e) Wirkungsspektrum	
f) Nebenwirkungen	
g) Indikationen	176
h) Anwendungsweise und Dosierung	
i) Handelspräparate	

I. EINLEITUNG.

A) HISTORISCHES

- a. Die Bestrebungen, chemotherapeutische, also im weiteren Sinne antibiotische, speziell gegen das Leben von Krankheitserregern gerichtete Therapie treiben zu können, gehen wir auf die Zeiten zurück, zu denen man erstmalig mikroskopisch kleine Lebewesen als Erreger gewisser Krankheitsbilder erkannte. Als Vater dieser Therapierichtung wäre nach SEMMELWEISS zunächst einmal Robert KOCH zu nennen, der vom Gold gewisse, speziell gegen die Tuberkelbazillen gerichtete antibiotische Wirkung erwartete und in bestimmtem Umfang auch nachweisen konnte. Jedoch waren hier - wie später so oft bei antibakteriell hochwirksamen Substanzen bzw. Verbindungen - die toxischen Nebenerscheinungen derartig stark, dass eine Therapie mit therapeutisch ausreichenden Dosen unmöglich war.

Als Vorläufer der eigentlichen Chemotherapeutika kann man die Morgenrothschschen Basen, - synthetisierte Hydrocupreinalkyläther- sowie einige Azofarbstoffe - Derivate des Azobenzols - bezeichnen. Schliesslich gehören in diese Kategorie auch die Präparate, mit denen man - zum Teil noch heute - Protozonerkrankungen bekämpft, wie das Salvarsan, Germanin, Plasmochin, Atebrin und Neoantimosan.

Erst im Jahre 1933 gelang es DOMAGK, im Prontosil die erste chemotherapeutisch hochwirksame Sulfonamidverbindung zu entwickeln, die zunächst unter dem Prüfungsnamen Streptozon in die klinische Erprobung gegeben und dann unter dem endgültigen Namen Prontosil in den Handel gebracht wurde.

Mit seinen Mitarbeitern MIETZSCH und KLARER entwickelte DOMAGK im Laufe der Zeit durch Kupplung mit verschiedenen Komponenten und durch die mannigfaltigsten Substitutionen weitere Sulfa-Stoffe. Diesen Forschungen schlossen sich bald die Laboratorien einer Reihe anderer deutscher und vor allem auch ausländischer pharmazeutischer Hersteller an. So erreichte die Zahl der überprüften und für antibakteriell wirksam befundenen Sulfonamide bereits im Jahre 1939 die Zahl von über 8.000, in der Kimmig'schen Klinik in Hamburg sind bis zum Jahre 1954 mehr als 15.000 solcher Substanzen auf ihre antibakterielle Wirksamkeit überprüft und die Resultate registriert worden. Immer aber blieben gewisse

Gesetzmässigkeiten für die antibakterielle Aktivität der Sulfonamide bestehen. Als eine der wichtigsten gilt zum Beispiel die, dass bei den wirksamen Verbindungen die Sulfa-Gruppe in Para-Stellung zur Azo- oder NH_2 -Gruppe stehen muss. Alle die Tausende der heute bekannten Verbindungen lassen sich schliesslich auf eine Ursprungssubstanz zurückführen, die entweder an der Amino- oder an der Sulfa-Gruppe substituiert wurde oder an allen beiden.

Nachdem man diese Gesetzmässigkeiten erkannt hatte, gingen die einzelnen Forschungslaboratorien daran, die Wirksamkeit der Sulfonamide durch unterschiedlichste Modifikationen am Molekül zu steigern. Besonders drei verschiedene Wege wurden hierzu beschritten:

- a) Die Verwendung geeigneter Lösungsmittel oder Lösungsvermittler,
- b) die Salzbildung mit Säuren oder Basen,
- c) die Schaffung von Komplexverbindungen mit geeigneten, womöglich in ähnlichem Sinne therapeutisch wirkenden Komponenten.

Eine weitere Forschungsrichtung war die Entwicklung solcher Produkte, die sich durch eine lange Verweildauer im Blut auszeichnen. Aufgrund der Tatsache, dass sie während dieser Zeit mit dem Blut mehrfach an den Ort der Infektion transportiert werden und dort zur Wirkung kommen können, sind sie speziell für die Therapie der auf dem Blutwege anzugehenden Infektionen geeignet, also zum Beispiel einer Angina, einer Pneumonie, einer Cholecystitis oder einer anderen, irgendwo im Organismus lokalisierten bakteriellen Infektion. Wir wollen diese Sulfonamide daher als blut- oder gewebsspezifisch bezeichnen. Diese Richtung hat heute mit der Entwicklung der Depot-Sulfonamide einen gewissen Abschluss erreicht.

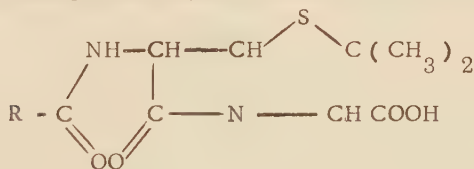
Das Gegenstück dazu ist die Entwicklung solcher Präparate, die aufgrund ihrer chemischen Struktur im Darmtrakt zurückgehalten werden, von denen wir also zu keinem Zeitpunkt therapeutisch ausreichende Blutspiegel finden. Im Gegensatz zu den eben genannten wollen wir diese als darm-spezifische Sulfonamide bezeichnen.

Eine weitere Abwandlung besteht darin, Verbindungen zu schaffen, die schnell resorbiert und schnell ausgeschieden werden, also ebenfalls in der üblichen Dosierung nie nennenswerte Blutspiegel erreichen, jedoch bereits nach kürzester Zeit in therapeutisch ausreichender Konzentration im Urin erscheinen. Analog zu den beiden eben benannten Gruppen bezeichnen wir diese Kategorie als harnspezifische Sulfonamide.

Abgewandelte Sulfonamidkörper werden heute aufgrund ihrer blutzucker-senkenden Eigenschaften als orale Antidiabetika eingesetzt, andere, meist Kombinationen von Sulfakörpern mit Harnstoff, besitzen eine ausgesprochen diuretische Wirkung. Es steht nicht im Rahmen der Thematik dieser Arbeit, diese dem Bau nach noch als Sulfonamide zu bezeichnenden Produkte in den verschiedensten Richtungen abzuhandeln, deren optimal wirksamen Vertretern bereits jede antibakterielle Wirksamkeit - die bei solchen Produkten ja als unerwünschte Nebenwirkung aufzufassen wäre - fehlt.

- b. Die Auffindung der hohen antibakteriellen Wirksamkeit des aus dem Penicillium notatum gewonnenen Exkretes durch FLEMING hat zu Beginn des 2. Weltkrieges beinahe eine medizinische, zumindest aber eine bakteriologische Sensation ausgelöst. Die Art und Weise, wie der Entdecker hinter dieses Geheimnis kam, ist, wie so vieles in der Medizin, typisch für grosse Entdeckungen.

Die Auffindung dieser organischen Säure mit der Strukturformel



bedeutet einen grundlegenden Wandel in den Ansichten der Chemotherapeuten. Denn nun gab es eine Substanz, die nicht nur bakteriostatisch, sondern - bereits in kleinsten Dosen - bakterizid wirksam war. Der Nachteil dieser neuen Substanz war jedoch ein relativ schmales Wirkungsspektrum - siehe Abbildung 1 - und so galten die Bestrebungen der folgenden Jahre der Auffindung weiterer antibiotisch wirksamer Stoffe mit verbreitertem bzw. völlig anders gelagertem Wirkungsbereich.



- | | |
|-----|-----------------|
| I | Aureomycin |
| I | Terramycin |
| II | Chloramphenicol |
| III | Streptomycin |
| IV | Penicillin |
| V | Sulfonamide |

1943 entdeckte WAKSMAN das Streptomycin, das er aus den Kulturen einiger *Aktinomyces*-Arten, speziell des *Streptomyces griseus*, isolieren konnte. Damit konnte das antibiotische Wirkungsspektrum auf alle gram-negativen Bakterienarten ausgedehnt werden unter Beibehaltung der über-wiegenden Mehrzahl der auch penicillinempfindlichen Krankheitskeime.

Das grösste Wirkungsspektrum aller bisher bekannten Antibiotika besitzt die Gruppe der Tetracycline, die 1952 im Rahmen der Aufklärung der chemischen Struktur von Aureomycin und Terramycin erstmalig beschrieben wurde. Der antibakterielle Effekt dieser, auch Breitband-Antibiotika genannten, Substanzen richtet sich gegen die Mehrzahl der grampositiven Kokken und Bakterien, gegen gramnegative Bakterien und Kokken, Rickettsien, die grossen Viren sowie eine Anzahl von Protozoen, Spirochaeten und *Aktinomyces*-Arten.

Nicht ganz so wirksam ist das 1947 entdeckte Chloramphenicol, das jedoch auf die häufigen Infektionserreger *Pseudomonas aeruginosa* (*Pyocyaneus*) und *Bakterium proteus vulgaris* entschieden intensiver als die Tetracycline wirkt.

Nichts war selbstverständlicher als Kombinationen verschiedener chemotherapeutisch wirksamer Substanzen untereinander, und so sind unter den mannigfaltigsten Warenzeichennamen Kombinationen von Sulfonamiden, von Sulfonamiden mit Penicillin oder Streptomycin und von Penicillin mit Streptomycin u. a. m. bekannt.

Neuerdings sind dann solche Antibiotika entwickelt worden, die keine antibakterielle, sondern lediglich noch eine antimykotische Wirkung besitzen. Dieses geschah in dem Bestreben, die Pilzüberwucherungen im Darm nach der teilweise recht intensiven Reduzierung der physiologischen Bakterien-Flora durch die hochwirksamen Tetracycline zu verhindern oder einzudämmen. Und es war weiter nichts als eine logische Folgerung, dass daraufhin als Additionsverbindung auch ein Tetracyclin in Kombination mit dem antimykotisch wirksamen Nystatin in den Handel gegeben wurde.

II. THEORETISCHER TEIL.

A) RESORPTION UND AUSSCHIEDUNG:

a) Das Blut ist das Transportorgan des menschlichen Organismus. Es gibt zwei Möglichkeiten, einen Stoff in das Blut einzubringen, eine direkte, die Injektion, und eine indirekte, über die Resorption. Dabei geht der betreffende Stoff durch die Wand des Verdauungstraktes in das Blut über, d. h., er wird resorbiert. Dieser Vorgang der Resorption ist - jeweils von strukturellen chemischen Details abhängig - bei der einen Substanz leichter, bei der anderen schwerer möglich, manch ein Stoff wird gar nicht resorbiert.

Die Wand des Digestionskanals bildet quasi die "Resorptionsschranke", indem sie - wiederum vom chemischen Bau des betreffenden Stoffes abhängig - für die jeweiligen Produkte mehr oder weniger "sperrig" ist. Diese Eigenschaft der Darmwand ist, wie wir später sehen werden, indirekt für die Wirkung der einzelnen Präparate verantwortlich. Die Konzentration des resorbierten Anteiles einer Substanz im Blut nennt man den Blutspiegel. Von seiner Höhe, die in mg% angegeben wird, und der Zeit, wie lange er in einer gewissen, für die einzelnen Therapeutika unterschiedlichen therapeutisch ausreichenden Höhe bestehen bleibt, ist die Wirkung des betreffenden Stoffes abhängig, so dass folgende Formel gilt:

$$\text{Effekt} = \text{Konzentration} \times \text{Wirkungsdauer.}$$

Für ein Chemotherapeutikum, ganz gleich ob Antibiotikum oder Sulfonamid, heisst das, dass der Effekt eines solchen Präparates mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit dann am besten sein wird, wenn über ausreichend lange Zeit ein genügend hoher Blutspiegel vorhanden ist. Die Bestrebungen der pharmazeutischen Hersteller gehen deshalb dahin, Präparate zu schaffen, die diese Forderungen in steigendem Masse erfüllen.

Es ist nun nichts als eine logische Folgerung, dass Stoffe, die in das Blut übergehen, zu irgendeinem Zeitpunkt wieder ausgeschieden werden müssen, sie können ja schliesslich nicht auf die Dauer im Organismus verbleiben. Da es sich andererseits ja eigentlich um körperfremde Substanzen handelt, ist die Möglichkeit der allmählich vollständigen Eliminierung für die eigentliche Anwendung unbedingte Voraussetzung. Als Ausscheidungsorgane kommen nur zwei in Frage:

Die Leber (Galle) und die Niere, für die Eliminierung aus dem Organismus also letztlich der Stuhl und der Harn.

b) Für die heute bekannten Sulfonamide und die meisten Antibiotika ist die Ausscheidung über die Niere am wichtigsten. Als Wertmesser für Höhe und Schnelligkeit derselben gilt die Nieren-Clearance. Sie wird ausgedrückt in ccm/min. und besagt, wieviel ccm Blut die gesunde Niere in der Zeiteinheit, also einer Minute, von einem bestimmten Stoff zu befreien vermag, indem sie diesen in den Harn ausscheidet. Je höher also der Clearance-Wert einer Substanz ist, d.h., je schneller dessen Ausscheidung aus dem Blut in den Harn erfolgt, umso höher sind - als Analogon zu den Blutspiegeln - die Harnspiegel der betreffenden Substanz.

Als Pendant zu der Resorptionsschranke, der Darmwand, können wir die Niere also als "Ausscheidungsschranke" bezeichnen.

Daraus ergeben sich nun für die organmässig gezielte Chemotherapie verschiedene Möglichkeiten:

- 1.) Ein Präparat, das die Resorptionsschranke (Darmwand) nur schwer oder fast gar nicht überwindet, verbleibt also mehr oder weniger vollständig im Verdauungskanal und kann dort seine optimale Wirkung entfalten, es ist darmspezifisch. Blut- und Harnspiegel spielen für solche Substanzen vom therapeutischen Standpunkt aus gesehen absolut keine Rolle, ihre Wirkung bleibt - natürlich in unterschiedlicher Intensität - auf den Darm beschränkt.
- 2.) Eine zweite Möglichkeit wäre die, dass ein Stoff die Resorptionsschranke schnell und mehr oder weniger vollständig passiert, dass von diesem also nach kürzerer oder längerer Zeit eine therapeutisch ausreichend hohe Konzentration im Blut vorhanden ist. Die Niere jedoch stellt für die Ausscheidung solcher Körper ein gewisses Hindernis dar, und je mehr sie sich gegen die Exkretion des betreffenden Stoffes sperrt, umso länger kreist dieser im Blut, umso öfter wird er an dem jeweiligen Infektionsherd auf humoralem Wege "vorbeigetragen" und kann auf die dort lokalisierten Erreger antibakteriell einwirken.
Die Blutspiegel solcher Präparate sind relativ hoch und bleiben es auch verhältnismässig lange. Maximalwerte werden hier nur anfänglich erreicht.

Die Harnspiegel dieser Substanzen mit bereits nach kurzer Zeit hohen Blutspiegeln erreichen jedoch nie absolute Höchstwerte. Die Spiegel-

werte im Urin richten sich einmal nach der Ausscheidungsgeschwindigkeit aus dem Blut, zum anderen aber sind sie weitestgehend abhängig vom Entleerungsrhythmus des jeweiligen Patienten, denn dieser scheidet ja mit jeder Miktion einen gewissen aus dem Blut über die Niere in den Harn gelangten Wirkstoff-Anteil aus. Solche Stoffe, die mehr oder weniger lange mit dem Blut durch den Organismus kreisen, wollen wir als blut- oder gewebspezifisch bezeichnen oder auch als all-round-Präparate. Sie sind, ganz gleich ob es sich um Sulfonamide oder Antibiotika handelt, eigentlich für die Behandlung sämtlicher bakterieller Infekte geeignet. Es muss jedoch wiederholt werden, dass man mit diesen sowohl im Darm als auch im Blut und andererseits im Urin immer nur mittlere Konzentrationswerte erhält, dass man also in allen Situs nur mit einem dementsprechend mittelmässigen Resultat rechnen kann.

Den vorläufigen Abschluss dieser Gruppe bei den Sulfonamiden bilden heute die sogenannten Depot-Sulfonamide. Sie werden optimal schnell resorbiert. Die Niere aber ist für diese Produkte derartig sperrig, dass in 24 Stunden nur etwa 20 % der zugeführten Menge ausgeschieden werden. Daraus resultieren hinsichtlich der Verweildauer Blutspiegel in einer Grössenordnung, wie bei keinem der bisher bekannten Sulfastoffe. Infolge der verzögerten und äusserst langsamen Ausscheidung, dementsprechend aber relativ niedrige Harnspiegel.

- 3.) Die dritte prinzipielle Möglichkeit ist die, dass gewisse Stoffe - meist infolge struktureller besonderer Eigenheiten - schnell resorbiert und auch schnell wieder ausgeschieden werden. Sie überwinden also sowohl die Resorptions- als auch die Ausscheidungsschranke in kürzester Zeit. Wir erhalten von diesen zu einem Zeitpunkt optimale Spiegelwerte im Blut, dafür aber finden wir bereits nach kürzester Frist höchstmögliche Konzentrationen im Harn. Diese Substanzen seien daher harnspezifisch genannt. Folgernd aus dem oben Gesagten werden solche Produkte optimal harnspezifisch sein, die die höchsten Clearancewerte erreichen.

Ba₁) Die Wirkung der Sulfonamide beruht auf der Tatsache, dass sie die für das Bakterienwachstum quasi als Vitamin erforderliche p-Aminobenzoessäure binden und die Teilungsvorgänge der Bakterien unterbinden. Die Richtigkeit dieser Theorie konnte dadurch erhärtet werden, dass solche Erregerkulturen, die vorher durch ein bestimmtes Sulfonamid in ihrem Wachstum gehemmt bzw. abgetötet wurden, bei Zugabe

von genügend p-Aminobenzoessäure wieder ausreichend wachsen. Durch die Sulfonamide wird die Fortpflanzung der Bakterien gehemmt, es entstehen zunächst sogenannte Riesenformen - ein Zeichen für die nicht stattgefundene Teilung - und erst sehr viel später sterben die Keime infolge Fehlens des Bakterienvitamines endgültig ab.

Den er genannten Vorgang bezeichnen wir als Bakterio-stase, er ist praktisch ein Vorläufer des an zweiter Stelle aufgezählten, der Bakteri-zidie. Diese beiden Effekte der Chemotherapie bakterieller Infektionen sind sowohl von der Art des verwendeten Präparates, aber - wie aus dem eben Dargestellten ersichtlich - natürlich auch von dessen Einwirkungs-dauer abhängig. Daraus ergibt sich die - trotz aller Neuentwicklungen - auch heute noch gültige Forderung, eine bakterielle Infektion chemo-therapeutisch immer 1 - 2 Tage über das Abklingen der Symptome hi-naus zu behandeln, um eine gewisse Sicherheit gegen das Auftreten von Re-zidiven zu haben.

- b₁) Für die Wirkungsintensität spielt die Struktur der Sulfonamide zwar eine gewisse Rolle, und Resorption wie Ausscheidung werden immer einen gewissen Ausschlag dafür geben, wie schnell - bzw. wie langsam - eine Infektion erreicht und wirkungsvoll bekämpft werden kann.

Hinsichtlich ihrer antibakteriellen Aktivität jedoch sind sich die moder-nen Sulfastoffe in etwa gleich. Ein wesentlicher Unterschied besteht nur noch hinsichtlich der Konzentration des wirksamen Agens in den verschiedenen Organen, Geweben oder Körperflüssigkeiten, des Acetylierungsgrades, der Verweildauer im Blut und der Schnelligkeit der Ausscheidung.

- 2) Über Konzentration und Verweildauer wurde bereits gesprochen und es war aufgezeigt worden, dass das Produkt dieser beiden Faktoren für die Höhe des Effektes maßgebend ist: je höher die Konzentration und je länger die Verweildauer, umso intensiver und besser ist das endgültige Resultat. Hierher gehört jedoch eine Einschränkung: Alle Sulfonamide lagern bei ihrem Kreisen im Blut - und zum Teil auch im Urin - aus diesen Körperflüssigkeiten Essigsäure an, d. h., sie werden acetyliert. Man findet bei jeder chemischen Analyse eines Sulfonamides nach der Passage des Organismus also zwei Formen:

- a) das freie Sulfonamid,
- b) den acetylierten Anteil.

Letzterer - und dieser ist bei den einzelnen Produkten grössenordnungs-
mässig sehr verschieden - ist antibakteriell absolut unwirksam. Seine
Löslichkeit ist deutlich schlechter als die des freien Sulfonamides, so
dass das Acetyl-Derivat häufig - in den Nierentubuli bereits - ausfällt,
dort lokale Reizerscheinungen oder Schädigungen des Tubulus-Epithels
hervorrufen kann und dadurch andererseits für die bei der Sulfonamid-
therapie am meisten gefürchtete Nebenwirkung verantwortlich zu ma-
chen ist, die Auskristallisation - und spätere Konkrementbildung - in
den Kelchen des Nierenbeckens.

- C) Wichtig für jede Therapie ist letztlich die Frage nach der Toxizität
des jeweilig verwendeten Präparates. Sie kann lediglich in Tierversu-
chen bestimmt werden, wofür in den allermeisten Fällen die weisse
Maus, die Albino-Ratte und das Meerschweinchen verwendet werden.
Man unterscheidet dabei eine sogenannte akute und eine chronische
Toxizität.
- a) Die akute Toxizität gibt die Dosis an, die bei einmaliger Gabe des
betreffenden Wirkstoffes als toxisch zu betrachten ist und bei der der
mit dieser Dosis erzielte therapeutische Effekt in einer nicht mehr zu-
mutbaren Relation zu den Nebenwirkungen steht.
 - b) Die chronische Toxizität ist abhängig von der Dosis und dem Zeitfak-
tor. Sie sagt uns, bei welcher Dosis und in welchem Zeitraum - bei
regelmässiger Verabreichung eines Stoffes - Nebenwirkungen zu be-
fürchten sind, die, in Relation zum Effekt gesetzt, nicht mehr vertret-
bar sind.
 - c) Der Ausdruck für die Toxizität - und damit gleichzeitig für die Verträ-
glichkeit eines Stoffes - ist die D_L 50 (dosis letalis 50), die angibt, wel-
che Menge des betreffenden Produktes erforderlich ist, um 50 % der
Versuchstiere zu töten bzw. welche Dosis 50 % der Tiere überleben.
Anggegeben wird sie in g/kg oder mg/g des Versuchstieres. Eine Extra-
polation dieser Werte auf den - meist 70 kg schweren - Menschen
wird häufig vorgenommen, obwohl sie eigentlich nicht statthaft ist.
Man erhält dadurch jedoch wenigstens annähernde Vergleichswerte.
- D) Die Nebenwirkungen waren bei den älteren Sulfonamiden häufiger
und auch mannigfacher, auch die Verbesserungen auf diesem Gebiet
verdanken wir der modernen chemisch-pharmazeutischen Industrie.
Die folgende Tabelle gibt die Verhältnisse in dieser Richtung aus dem
Jahr 1940 an:

Tabelle nach LONG und Mitarbeiter aus JAMA 115 (1940) S. 364

Reaktion	Sulfanilamid	Sulfapyridin	Sulfathiazol
Nausea, Erbrechen	zieml.häufig	häufig	ungewöhnlich
Schwindel	gewöhnlich	gewöhnlich	ungewöhnlich
Psychosen ^x	0,6% frühzeitig	0,3% frühzeitig	noch keine Angabe
Neuritis ^{xx}	sehr selten	keine Angaben	keine Angaben
Zyanose	gewöhnlich früh und spät	schwach, gewöhnlich früh u. spät	ungewöhnlich
Azidose ^x	1,9% zu jeder Zeit	keine Angaben	keine Angaben
Fieber ^x	10%, gewöhnlich am 5.-10. Tag, bis zum 30.	4%, Zeitpunkt wie bei Sulfanilamid	10%, gewöhnlich am 5.-9. Tag
Exanthem ^x	1,9%, jede Form, Zeit wie oben	2%, Zeitpunkt wie bei Sulfanilamid	5%, gewöhnlich nodöse Form, 5.-9. Tag
Hepatitis ^{xx}	0,6% früh u. spät	nicht beobachtet aber berichtet	keine Angaben
Leukopenie mit Granulozytopenie ^{xx}	0,3%, früh u. spät	0,6%, früh u. spät	1,6% früh u. spät
Akute Agranulozytose ^{xx}	0,1 % vom 14.- 40.Tag, gewöhnlich 17.-25.Tag	0,3%, wie bei Sulfanilamid	keine Angaben
Mässige hämolytische Anämie	3%, früh u. spät	selten	keine Angaben

Reaktion	Sulfanilamid	Sulfapyridin	Sulfathiazol
Akute hämo- lytische Anämie ^{xx}	1,8%, 1.- 5. Tag	0,6%, 1.-5. Tag	keine Angaben
Hämaturie ^x	keine Angaben	8%, allgemein früh	2,5%, allgemein früh
Anurie mit Azotämie ^{xx}	keine Angaben	0,3%, 10. Tag	0,7%, allgemein 10. Tag
Hyperleukozy- tose ^x	gewöhnlich bei akuter hämolyti- scher Anämie	gewöhnlich bei akuter hämolyti- scher Anämie	keine Angaben
Episkleritis, konjunktivale Injektion ^x	keine Angaben	keine Angaben	4%, 5.-9. Tag mit Exanthem und Fieber
Purpura hämo- rrhagica ^x	nicht gesehen aber berichtet	nicht gesehen aber berichtet	keine Angaben
Hör- u. Seh- störungen ^x	selten	selten	keine Angaben
Gelbsucht ^x	mit hämolyti- scher Anämie oder Hepatitis	mit hämolytischer Anämie oder Hepatitis	keine Angaben
Gelenkbe- schwerden ^x	berichtet	keine Angaben	berichtet, mit Fieber
Stomatitis ^x	selten	keine Angaben	keine Angaben
Magen-Darm- Störungen ^x	Blutungen selten, Diarrhoe unge- wöhnlich	selten	keine Angaben

- x Besser Absetzen des Mittels und Flüssigkeitszufuhr vermehren
- xx Unbedingtes Absetzen des Mittels und Flüssigkeitszufuhr

- a) Bei den modernen Präparaten spielt hauptsächlich die Allergie als bedeutendste Nebenwirkung eine Rolle. Sie ist möglich sowohl gegen die Sulfagruppe als auch gegen den substituierenden Rest und manifestiert sich in der Symptomen-Trias Exanthem, Fieber - und meistens Episkleritis und Konjunktivitis. Wie weit hierbei für die Hauterscheinungen das Koproporphyrin verantwortlich ist (Grave, Rocholl, Hallam), mag dahingestellt bleiben. Jedes Symptom einer allergischen Reaktion muss jedoch unmittelbar zum Absetzen des betreffenden Präparates oder zumindest zu einem Wechsel auf ein anderes Sulfonamid Veranlassung geben.
- b) Schwindel, Nausea und Erbrechen werden auch nach der Gabe der mo-Sulfonamide gelegentlich immer noch einmal beobachtet. Vielfach sind derartige Erscheinungen durch eine besondere Sensibilität der Magenschleimhaut oder durch eine ungünstige Ausgangslage des Magenchemismus bedingt. Sie zwingen meist nur zum Übergang von der peroralen auf die parenterale Verabreichungsweise, selten zum Wechsel des Medikamentes bzw. zum Absetzen der Sulfatherapie.
- c) Wichtig ist auch heute noch die ständige Beobachtung des Blutbildes. Die Methaemoglobinbildung und die Ansammlung von Verdoglobulin (HEUBNER) sind heute kaum noch zu befürchten, aber die Gefahr des Auftretens einer Leukopenie und - nur bei einer Medikation von länger als 20 Tagen - der akuten Agranulozytose mit letalem Ausgang (RINGEL) ist immer noch nicht gänzlich gebannt. Ob die beobachteten Agranulozytosen Vorläufer der Leukämie sind, konnte nicht nachgewiesen werden (WEITHALER, Med. Klin. 11 (1959) S. 458).
- d) An der Niere sind direkte Schädigungen des Parenchyms (ENGER) heute absolute Seltenheiten. Dennoch bedürfen die - oft mit geringen Dosen zu erreichenden - hohen Blutspiegel bei geschädigter Niere und der dadurch verzögerten Ausscheidung unserer Aufmerksamkeit. Je nach der Löslichkeit des betreffenden Produktes - vor allem auch der seines acetylierten Anteils - und damit indirekt auch der Rückresorption aus dem Primärharn, kommt es aber durch Ablagerung von Sulfonamidkristallen zur Mikro- oder Makrohämaturie und nicht ganz selten zur Zusammenballung der Kristalle und späterer Bildung von Konkrementen,

die schliesslich Nierenbecken oder Ureter verstopfen und zur Anurie führen können. Auch das sollte ein wichtiges Problem für die Sulfonamidhersteller sein, die optimale Löslichkeit ihrer Sulfaprodukte besonders im pH-Bereich zwischen 4,5 und 6 zu erreichen, weil wir diesen Wert bei den meisten infektiösen Erkrankungen im Harn antreffen.

- e) Schädigungen der Leber durch Sulfonamide sind heute bei den modernen Präparaten ebenfalls recht selten. In den meisten Fällen sind sie wohl eher als Folge der behandelten Infektion als auf die Sulfonamide als solche zurückzuführen. GREINER glaubt mehr an eine spezielle Organ-Überempfindlichkeit als an die Folge einer Sulfonamidüberdosierung. Doch sind - aber nur nach Gabe der älteren Produkte - schwerste Leberschädigungen wie akute toxische Lebernekrose (ROUSSEL) und letal verlaufende akute gelbe Leberatrophie (CLEINE) beschrieben worden, neben den vielen Berichten über harmlose Hepatitiden und sonst fast symptomlos abgelaufene Ikterus-Fälle. Die heutigen Sulfonamide jedoch sind in dieser Richtung mit Sicherheit wohl als harmlos zu bezeichnen. Meist können diese Nebenwirkungen vermieden werden, wenn man die Sulfonamid-Dosis auf Alter und Körpergewicht abstimmt, was besonders bei Patienten im Kindesalter beachtet werden sollte. Reichliche Flüssigkeitszufuhr und frühzeitiges Absetzen des Präparates bei den ersten Zeichen von Unverträglichkeit helfen darüber hinaus, vermeidbaren Schäden vorzubeugen bzw. sie zu verhindern.

Und anschliessend noch ein Wort zur Sulfonamid-Therapie bei Graviden und Stillenden. FÖLLMER fand in der Muttermilch gleich hohe Sulfonamidspiegel wie im Blut, so dass der Säugling 30 - 40 mg Sulfonamid pro die mit der Tagestrinkmenge erhielt. Die Kinder dieser Versuchsreihe zeigten dann auch Magen- Darmstörungen, schlechtes Allgemeinbefinden und neigten leicht zum Wundsein, Symptome, die nach Absetzen des betreffenden Präparates schnell verschwanden. Die Mehrzahl der anderen Berichte über solche Versuchsreihen besagte jedoch absolut das Gegenteil, so dass eigentlich anzunehmen ist, dass eine Sulfonamidbehandlung während der Gravidität bzw. während der Stillzeit mit keinen Gefahren für die Frucht bzw. den Säugling verbunden ist.

- E) Indikationen für die Chemotherapie mit Sulfonamiden sind eigentlich alle bakteriellen Infektionen, soweit die Erreger Sulfonamid-empfindlich sind, und das sind fast alle grampositiven und gramnegativen

Kokken und Bakterien. Eine Ausnahme bilden eigentlich nur die Salmonellen. Dagegen sind *Proteus vulgaris* und *Pseudomonas aeruginosa* (*Pyocyaneus*) in vivo meist bereits resistent, obwohl sie - speziell bei stärkerer Einsaat - in vitro auf Sulfonamide gut ansprechen. Aber auch die Lokalisation des jeweiligen Infektes ist für die Wahl des Sulfakörpers massgebend. Es sei hier noch einmal an die "Gewebs- bzw. Organspezifität" der einzelnen Sulfonamide erinnert, an die Schrankenbegriffe und an die Nieren-Clearance.

- a) Nicht ein Sulfonamid sollte man bei den verschiedenen Infektionen verordnen, sondern das Präparat, das sich unter Beachtung der verschiedenen vorher bereits eingehend besprochenen Kriterien für die Behandlung des Infektes mit dieser Lokalisation am besten eignet, weil es optimale Konzentration am Infektionsort und längste Einwirkungszeit auf die dort lokalisierten Erreger erwarten lässt.

Im Ganzen gesehen braucht man für die nach den jeweiligen Gegebenheiten optimale Sulfa-Therapie also mindestens drei verschiedenartig wirkende Produkte. Das wird deutlich, wenn man sich überlegt, welche Konzentrationswerte des betreffenden Produktes in dem jeweils gewünschten Erfolgsorgan man 12 Stunden nach der Applikation erhält. Dann ist nämlich:

ein darmspezifisches Sulfonamid noch zu 90% im Darm,
 ein all-round (blutspezifisches) Sulfonamid bereits zu 90% im Blut,
 ein harnspezifisches Sulfonamid aber schon zu 90% im Urin.

Dieses Schema sollte man sich bei der Chemotherapie mit Sulfonamiden immer vor Augen halten und bei Kenntnis der wichtigsten Handelspräparate danach seine Verordnung treffen.

- b) Jedoch kommt es auch auf die einzelnen Erreger an bzw. darauf, ob die betreffende bakterielle Infektion aufgrund des allgemein bekannten Wirkungsspektrums der Sulfonamide aussichtsreich mit diesen Chemotherapeutika angegangen werden kann. Als generell Sulfonamid-empfindlich können betrachtet werden:

Staphylokokken,	<i>Escherichia coli</i> ,
Streptokokken,	Ruhrbazillen,
Pneumokokken,	Typhusbazillen,
Meningokokken,	die Erreger der verschiedenen
Gonokokken,	Enteritisarten,
Enterokokken,	(Gärtner, Flexner, Shiga-Kruse).

Andererseits gibt es, besonders bei den Staphylokokken, immer wieder gewisse Stämme, die infolge mehrfacher Menschen-Passage - und zum Teil auch unterschwellig dosierter Chemotherapie - allmählich sulfonamidresistent geworden sind, d. h., die auf die Behandlung mit dieser Art von Chemotherapeutika plötzlich aus irgend einem Grunde nicht mehr ansprechen. Sie haben sich an diese gewöhnt und daran, nun auch ohne die sonst erforderliche p-Aminobenzoesäure auszukommen.

Neben den resistent gewordenen Staphylokokken - meist *Staphylococcus aureus hämolyticus*, den man vielfach sogar als Hospitalkeim bezeichnet, - ist das besonders auch bei *Bakt. proteus vulgaris* und *pseudomonas aeruginosa* (früher *pyocyaneus*) der Fall, die aber auch sonst nur schwer und in höchsten Dosen mit Sulfonamiden zu erfassen sind.

c) Aus dem in Absatz E bisher Gesagten ergeben sich danach, topographisch zusammengefasst, für die Sulfonamidtherapie folgende Indikationsgebiete:

1. Respirationstrakt: Pharyngitis, Tonsillitis, Bronchitis, Bronchopneumonie, Pneumokokken-Pneumonie, Lungenabszess, Bronchiektasen.
2. Digestionstrakt: Stomatitis, Cholangitis, Cholecystitis, Dysenterie, Dyspepsie, Enteritis mit den verschiedenen Erregerarten, Shigellosen, Operationsprophylaxe vor Eingriffen im Bereich besonders der unteren Darmabschnitte.
3. Uro-Genitaltrakt: Urethritis, Prostatitis, Cystitis, Cystopyelitis, Pyelitis, Pyelonephritis, infizierter Restharn bei Dauerkatheter- und Steinträgern, Adnexitis, septischer Abort, asymptomatische Bazillurie in der Gravidität (Pyelitis gravidarum).
4. HNO-Heilkunde: Meningitis, Otitis, Sinusitis, Schleimhautaffektionen in Nase, Rachen und Ohr.
5. Dermatologie: Infizierte Hautverletzungen, Pickel, Pusteln, Furunkel, Karbunkel, Impetigo, Pyodermien, Ulcus cruris, Lymphadenitis und -angitis.

6. Ophthalmologie: Alle infektiösen Zustände im Bereich der äusseren Augenabschnitte wie Konjunktivitis, Blepharitis, Hordeolum, Lidrandentzündungen.
7. In allen Disziplinen mit operativem Vorgehen: Prä- und postoperativer Infektionsschutz, genauso zur antibakteriellen Prophylaxe vor und nach instrumentell-diagnostischen Eingriffen in sterile Organe bzw. Körperhöhlen (Cystoskopie, Gastroskopie, Laparoskopie).

d) Gegenindikationen für die Sulfonamidtherapie gibt es praktisch nicht. Die einzige ist die vorher bereits erwähnte Idiosynkrasie gegen Sulfapräparate, für die genaue anamnestische Erhebungen hinsichtlich einer evtl. früheren Sulfonamidtherapie erforderlich sind. Auch die gleichzeitig erforderliche Medikation mit anderen Präparaten aus anderweitiger, evtl. lebenswichtiger Indikation bedeutet fast nie eine Gegenanzeige, und so konnte bereits frühzeitig festgestellt werden, dass zum Beispiel eine Luesbehandlung mit Salvarsan eine Go.-Behandlung mit Sulfonamiden ohne weiteres erlaubt. Auch ein gleichzeitiger Gebrauch von Sulfonamiden und zum Beispiel Barbituraten - um noch ein weiteres Exempel anzuführen - ist ohne weiteres möglich, selbst wenn beide Therapeutika in höchsten Dosen verabreicht werden.

Dagegen ist die Anwendung von Sulfonamiden absolut kontraindiziert bei dekompensierter Herzinsuffizienz sowie bei den Nierenerkrankungen, die mit Ödemneigung und Ausscheidungsverzögerung einhergehen. Die verzögerte oder unvollständige Eliminierung der Sulfonamide könnte zu irreversiblen Schäden in der Niere führen.

Und schliesslich seien als dritte absolute Kontraindikation die schweren Leberparenchymschädigungen erwähnt.

F) Dosierung

Die intensivere bakteriostatische Wirkung der modernen Sulfonamide hat auch für die Festsetzung der Tagesdosis eine entscheidende Rolle gespielt. Bei den älteren Therapeutika war man gezwungen, mit Dosen von 8 g = 16 Tabletten pro die zu beginnen. Man übte damals die Sulfonamidtherapie in der Form des sogenannten "abfallenden Stosses", wobei die Gramm-Menge des ersten Tages gleichzeitig die veranschlagte Dauer der Therapie angab. An jedem folgenden Tag wurde die Tagesdosis um 1 g abgebaut, so dass das Dosierungsschema meistens folgendermassen aussah:

1. Tag 8 g; 2. Tag 7 g; 3. Tag 6 g; 4. Tag 5 g;
5. Tag 4 g; 6. Tag 3 g; 7. Tag 2 g; 8. Tag 1 g.

Es ist unschwer zu errechnen, dass der Patient bei diesem Schema innerhalb einer Woche 72 Tabletten einnehmen musste, davon 16 am 1., 14 am 2., 12 am 3. Tag usw. Das ist eine Prozedur, die wir einem Patienten in der heutigen Zeit einfach gar nicht mehr zumuten dürfen.

Das hat sich im Laufe der Zeit nun deutlich gewandelt:

Auch wenn die modernen Handelspräparate weitaus weniger toxisch sind und auch nur noch wenig Nebenwirkungen in geringer Intensität machen, ist man dennoch bestrebt gewesen, die Tagesdosis herabzusetzen. Es gibt kein modernes Sulfonamid mehr, von dem bei einem banalen Infekt eine Tagesdosis von 3 - maximal 5 g nicht ausreichend wäre. Mit 6 - 10 Tabletten pro die können wir also unsere Patienten mit unkomplizierteren Infektionen gesund machen.

G) Resistenzproblem

Voraussetzung ist natürlich immer die Empfindlichkeit des betreffenden Bakterienstammes gegen das verwendete Sulfonamid. Antwort darauf gibt die sogenannte "Resistenzbestimmung", der *in vitro*-Test, der uns nicht nur die labormässig gefundene Keimart benennt, sondern auch angibt, mit welchem Chemotherapeutikum wir voraussichtlich den besten Therapieerfolg werden verbuchen können. Man sollte an diesem jedoch keine übermässig grossen Erwartungen knüpfen, da *in vitro* nur unzulänglich die wahren physiologischen Verhältnisse aus dem menschlichen Organismus reproduziert werden können. Parallelität der *in vivo*-Resultate zu den Laborvoraussagen wechseln mit oft absolut gegenteiligem Verhalten der Erreger *in vitro* und *in vivo*. Andererseits jedoch gibt diese bakteriologische Resistenzbestimmung in den meisten Fällen wenigstens Anhaltspunkte für die "gezielte" Chemotherapie.

- H) Früher wie heute wird die Therapie in Form des Sulfonamidstosses durchgeführt, heute jedoch meist in gleichen Dosen an allen Behandlungstagen. Mehr aus finanziellen Gründen schlagen die Sulfonamidhersteller für die Behandlung mit ihrem Produkt 3 - 5 - 7 Tage vor. Vom klinischen Standpunkt aus gesehen ist es richtig, die Sulfonamidbehandlung 1 - 2 Tage über das Erreichen der subjektiven Beschwerdefreiheit hinaus und vor allem auch über die objektive Symptommfrei-

heit hin fortzusetzen. Denn auf diese Weise werden auch die auf die Behandlung der ersten Tage hin nur "angehemmten", noch "in Lauerstellung sitzenden" Erreger erfasst, durch die es einmal zum Rezidiv der Infektion kommen kann und die andererseits, an das betreffende Chemotherapeutikum durch unterschwellige Dosierung gewöhnt, Ausgangspunkt resistenter Stämme werden können. Auch an den bereits geschilderten Übergang der Bakteriostase in die Bakterizidie sei hier nochmals erinnert.

Wichtig ist die gleichmässige Verteilung der Tagesdosis über die 24 Stunden des Tages hin. Diese erst ermöglicht - speziell bei den "Nicht-Depot-Präparaten" - einigermaßen gleichmässig hoch bleibende Blutspiegel und damit die Möglichkeit eines kontinuierlichen Einwirkens des antibakteriellen Agens auf die Erreger.

Bei hochfieberhaften bzw. septischen Prozessen ist - wenn überhaupt eine Sulfonamidbehandlung Aussicht auf Erfolg gibt - die parenterale, vornehmlich i. v. Therapie der peroralen vorzuziehen, da wir mit der erstgenannten das Präparat direkt in die Blutbahn und auf diesem Wege schneller an den Herd heranbringen. Hier erlaubt die Verträglichkeit der heute gebräuchlichen Sulfonamide hohe und höchste Dosen, die von manchen Antibiotika - schon aus toxikologischen Gründen - nicht verantwortet werden können.

III. SPEZIELLER TEIL.

Sulfonamide

Es war in dem im theoretischen Teil über die Sulfonamide Gesagten hinsichtlich der Organspezifität der Unterschied zwischen den einzelnen Sulfonamidkategorien herausgearbeitet worden. Danach soll im nun folgenden speziellen Teil die Einteilung der Sulfonamide vorgenommen werden.

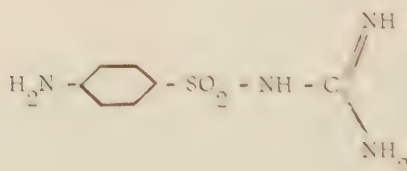
Wie auf so vielen Gebieten hat auch bei diesen Chemotherapeutika die chemisch- pharmazeutische Industrie des Guten genug, beinahe zu viel getan. Es ginge wiederum über den Rahmen dieser Arbeit hinaus, alle - auch nur in Deutschland - im Handel befindlichen Produkte aufzuzählen. Es sollen daher in dem folgenden Teil nur die bekanntesten Vertreter jeder Kategorie mit ihren hervorstechendsten Merkmalen aufgezählt werden. Dabei sollen der Einfachheit halber - und weil sie weit

mehr als die chemischen Trivialbezeichnungen bekannt sind - Warenzeichennamen und gleichzeitig die Herstellerfirma genannt werden. Das vor allem auch, weil ich einen Teil der chemischen und pharmakologischen Angaben mehr oder weniger internen Mitteilungen der Herstellerfirmen und deren Prospekten über die einzelnen Produkte entnommen habe.

A) DARMSPEZIFISCHE SULFONAMIDE

Für diese Produkte spielen die Werte für Löslichkeit, Acetylierungsgrad, Blut- und Harnspiegel keine bzw. nur eine untergeordnete, für die Praxis unwichtige Rolle. Die darmspezifischen Sulfonamide müssen ja zum grössten Teil im Darm verbleiben. Es ist nur wichtig zu wissen, ob sie überhaupt resorbiert werden, zu welchem Prozentsatz das geschieht und in welchem Umfange der resorbierte Anteil evtl. unerwünschte Nebenwirkungen hervorruft, die gegen die Anwendung des betreffenden Präparates entweder grundsätzlich sprechen oder seine Anwendung bei bestimmten Nebenerkrankungen ausschliessen.

- a) Sulfaguanidin: Eigentlich ist es falsch, dieses Produkt bei den darmspezifischen Sulfonamiden aufzuführen, obschon es in Deutschland seit Jahren in dieser Kategorie genannt und dementsprechend verwendet wird. Die Warenzeichen für dieses Produkt sind Resulfon (Nordmark) und Ruocid (Chemiewerke Homburg). Sulfaguanidin wurde 1940 von ROBLIN und seinen Mitarbeitern synthetisiert, es hat folgende Strukturformel:



Die zahlreichen auf diese Verbindung erteilten Patente zeigen, dass es viele Möglichkeiten zur Synthese dieses Stoffes gibt.

Gegen seine Einreihung unter die ausgesprochen darmspezifischen Sulfonamide spricht jedoch die Tatsache, dass von der peroral verabreichten Sulfaguanidinmenge nur etwa 40 - 60 % im Darm verbleiben, während etwa die gleiche Menge resorbiert wird. Diese Grössenordnung entspricht jedoch der Resorptionsquote auch anderer Sulfonamide. Wir finden Serumkonzentrationen bis 2 mg% und nachweislich werden

15 - 53 % der zugeführten Menge über die Niere ausgeschieden. Das freie Sulfonamid ist mittelmässig gut löslich - 220 mg% - sein Acetyl-derivat dagegen unlöslich. Während eine Reihe von Autoren die guten Resultate mit Sulfaguanidin bei Dyspepsien, Enteritis, Ruhr, Sommerdurchfällen, Cholera und bazillärer Dysenterie betont, konnte INGALLS feststellen, dass Sulfaguanidin gut resorbiert und auch in den Nierentubuli rückresorbiert wird. Über die antibakterielle Aktivität der Verbindung gibt die Abb. 1 Auskunft. Sie liegt im Bereich des für die darmspezifischen Produkte Üblichen. Bei einer Konzentration im Nährboden von 1: 100 wachsen fast alle darmpathogenen Erreger gut. Ausgenommen sind die hämolytischen Streptokokken, die jedoch als im Darm pathogenetisch keine wesentliche Rolle spielen.

Interessant jedoch ist auch für uns die Tatsache, dass die Food and Drugs Administration 1952 Sulfaguanidin offiziell aus der Reihe der von ihr empfohlenen Präparate gestrichen hat, da es nicht als ausgesprochen darmspezifisches Sulfonamid gelten könne, bei längerer Anwendung thyreotoxisch wirke, so dass daher von seiner Verwendung in der Humanmedizin abgeraten werden müsse.

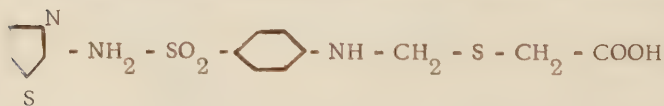
- b) Phthallylsulfathiazol: Eine Möglichkeit, ein Sulfonamid schwer resorbierbar, also darmspezifisch zu machen, d.h., chemisch so zu konfigurieren, dass sein Grossteil im Darm verbleibt und dort bakterio-statisch wirksam wird, ist durch die Anlagerung von Phthalsäure gegeben. Dieses Verfahren wurde unter anderen von PICARD beschrieben. Die entsprechende Verbindung des antibakteriell ausgezeichnet wirksamen Sulfathiazols hat die Strukturformel:



Es ist in Deutschland als Taleudron (Bayer) im Handel und hat klinisch - wohl auch zu Recht - grosse Bedeutung erlangt. Im Gegensatz zum Sulfaguanidin werden hier nur Serumspiegel von 0,1 bis maximal 1,5 mg% erreicht, nur etwa 5 % der zugeführten Menge werden über die Nieren ausgeschieden, so dass man annehmen muss, dass 90 - 95 % im Darm verbleiben. Das Produkt ist fast unlöslich, was deutlich für seine Darmspezifität spricht. Die antibakterielle Aktivität des Taleudron

in vitro jedoch ist nicht grösser als die von Sulfaguanidin, wie Abb. 1 zeigt. Jedoch muss bei der höheren Konzentration, die aufgrund der geringeren Resorption im Darm logischerweise erreicht wird, auch eine intensivere antibakterielle Wirkung in vivo vorausgesetzt werden, die - nach den klinischen Erfahrungsberichten - auch vorhanden zu sein scheint. Nebenwirkungen sind - abgesehen von einigen wenigen Fällen von Unverträglichkeitserscheinungen - nie beobachtet worden. Phthalylsulfathiazol wäre also ein wirklich darmspezifisches Sulfonamid, das hinsichtlich der minimalen Resorption aus dem Darmkanal und damit höchstmöglichen Konzentration im Darm sowie seiner praktisch nicht vorhandenen Nebenwirkungen alle an ein solches Produkt zu stellenden Forderungen erfüllt. Es lässt jedoch den Wunsch nach einer noch stärkeren antibakteriellen Wirksamkeit offen.

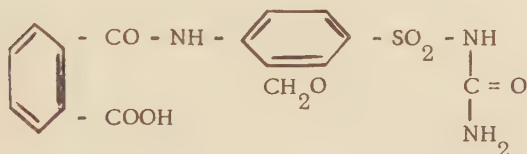
- c) Formosulfathiazol: Es gibt noch eine weitere chemische Möglichkeit, ein Sulfonamid darmspezifisch zu machen: Das ist die Anlagerung des resorptionssperrigen, andererseits aber auch relativ stark bakterizid wirkenden, für den Menschen in bestimmten Konzentrationen jedoch toxischen Formaldehyd. Die daraus entstehende Verbindung muss ebenfalls als ausgesprochen darmspezifisch bezeichnet werden, da sie sehr schwer löslich ist. Die höchsten Werte der Serumkonzentration liegen weit unter 1,5 mg%, durch die Nieren werden weniger als 5 % der verabreichten Menge eliminiert, der grösste Teil der Formaldehyd-substituierten Sulfonamide verbleibt also im Darm. Ein solches Produkt ist in Deutschland im Handel, es ist unter dem Warenzeichen Formo-Cibazol (Ciba) bekannt geworden und ist ein Formaldehyd-substituiertes Sulfathiazol mit der Strukturformel:



Der antibakterielle Effekt der Verbindung ist weitaus besser als der von Sulfaguanidin und Phthalylsulfathiazol. Formaldehyd ist ein ausgesprochen starkes Bakteriengift. Nur ist, wie bereits erwähnt, die Anwendung beim Menschen mit möglichen Schädigungen durch Freiwerden des Formaldehyd belastet. Da es ein starkes Germittel ist, kommt es bei äusserlicher Anwendung bereits zur Verödung der Schweißdrüsen. Seine eiweissfällende Wirkung dagegen macht es

- vor allem in freier Form - für die innerliche Darreichung völlig unbrauchbar, da es zur Zerstörung sämtlicher Schleimhäute führen würde. Die kleinen Dosen der an das Sulfathiazol gebundenen Form jedoch, und die Tatsache, dass nur relativ geringe Mengen therapeutisch benötigt werden, machen das Produkt für die Klinik und die tägliche Praxis absolut interessant.

- d) Formophthalyl- Sulfanilylcarbamid: Dieses Produkt - Warenzeichen Intestin-Euvernil (von Heyden) - ist unter den in Deutschland als darmspezifisch bekannten Sulfonamiden eigentlich als das optimale zu bezeichnen. Es hat folgende Strukturformel:



Die Anlagerung des Phthalsäurerestes einerseits und von Formaldehyd andererseits - also die Anwendung beider für die "Resorptionssperre" möglichen Verfahren - sorgen dafür, dass die Verbindung wirklich weitestgehend im Darm verbleibt. Sie wird tatsächlich nur zu geringem Anteil resorbiert, obwohl das Ausgangsprodukt, der Sulfa-Harnstoff, zu den schnell resorbierten und ausgesprochen nierengängigen Sulfonamiden gehört. Der Hersteller, der - ob mit Recht oder Unrecht - das Produkt als vom chemischen Standpunkt aus "doppelt darmspezifisch" bezeichnet, gibt an, dass 90 % der zugeführten Menge im Darm verbleiben, eine wenig geringere Grössenordnung also, als sie für die beiden vom Sulfathiazol abgeleiteten Produkte benannt wird. Dieses scheinbare Minus wird aber dadurch ausgeglichen, dass die antibakterielle Aktivität zumindest dem Sulfaguanidin und Phthalylsulfathiazol gegenüber weitaus grösser ist. Bei den geprüften darmpathogenen Keimen liegt sie signifikant um etwa eine Zehnerpotenz höher als die Werte der unter b und c genannten Produkte. Das soll vornehmlich durch die in ihrer Stellung im Molekül nicht restlos aufgeklärte Methylolgruppe bewirkt werden. Für die Therapie ist es wichtig, dass man aus diesem Grunde von Intestin-Euvernil nur eine relativ niedrige Menge zu verabreichen braucht. Nach vielfachen Literaturangaben sprechen banale Darminfekte auf 3 g täglich ausreichen gut an. Nebenwirkungen sind auch von die-

sem Produkt bisher nicht berichtet worden, abgesehen von wenigen Fällen von Idiosynkrasie. Seine Magenverträglichkeit wird übereinstimmend als genauso gut bezeichnet, wie die des Ausgangsproduktes Euvemil.

Diese als darmspezifische Sulfonamide bezeichneten Produkte haben, wie bereits erwähnt, die eingeschränkte Resorbierbarkeit gemeinsam, ein teils mehr, teils weniger ausgeprägtes Merkmal. Und noch ein gemeinsames Merkmal, das - als logische Folgerung - einer der Nachteile dieser Verbindung ist: Die schwerstwiegende bakterielle, vom Darm ausgehende Infektionskrankheit, der Typhus abdominalis, kann mit diesen Produkten kausal nicht erfasst werden, da er zu dem Zeitpunkt, zu dem seine Symptome die richtige Diagnose erlauben - also nach Ablauf des Prodromalstadiums, während dessen die Erreger noch ausschliesslich im Darm sind - ein nicht mehr auf den Darm beschränktes Krankheitsgeschehen ist. Dann nämlich sind die Erreger bereits in die Blutbahn übergegangen, der Typhus ist zu einer Bakteriämie geworden, und eine alleinige Behandlung der erkrankten Darmschleimhaut kann keinen Erfolg mehr bringen. Das ist eine umso bedauerlichere Tatsache, als gerade die Typhuserreger in vitro gegen die meisten darmspezifischen Sulfonamide - und ganz speziell gegen das Intestin-Euvemil - ausserordentlich empfindlich sind.

B) All-round-Sulfonamide

- a) Selten ist die chemisch-pharmazeutische Industrie auf einem Gebiet so "erfinderisch" gewesen, wie auf dem Sektor der Sulfonamide, und zwar speziell der Auffindung und Herstellung blut- bzw. gewebsspezifischer Produkte.
1. Man hat sich dabei vornehmlich von dem einen Gedanken leiten lassen, höhere Blutspiegelwerte zu erhalten und diese dann über eine möglichst lange Zeit in weitgehend konstanter Grössenordnung aufrechtzuerhalten. Das konnte nur über eine Bremsung der Ausscheidung durch die Nieren erfolgen. Man musste also versuchen, den Nieren-Clearance-Wert weitestmöglich herabzusetzen. Dieses Bestreben lässt sich verdeutlichen, wenn man - chronologisch geordnet - die Clearance-Werte einiger Sulfonamide gegenüberstellt.

TABELLE 1:

Sulfonamid	E	48 ccm/Min.
"	C	32 ccm/Min.
"	A	37 ccm/Min.
"	F	30 ccm/Min.
"	B	2-7 ccm/Min.

In diesem Bestreben dürften die Depot-Sulfonamide, die im nächsten Kapitel besprochen werden sollen, zumindest vorerst zu einem gewissen Abschluss der Entwicklung geführt haben.

Es liessen sich nun massenhaft Verbindungen aufzählen, auch wenn man diejenigen mit therapeutischer Unwirksamkeit oder überwiegenden Nebenwirkung a priori fortlässt. Denken wir hinsichtlich der Möglichkeiten nur daran, dass sowohl durch Substitution am N⁴- wie am N¹-Atom des Sulfanilamids wirksame Produkte zu erhalten sind. Es sei¹ weiter an die Möglichkeit der Substitution mit verschiedenen Resten erinnert, von denen hier nur die bekanntesten genannt seien: Pyridin, Pyrimidin, Thiazol, Thiodiazol, Guanidin, Cyanamid, Carbamid. Viele dieser Produkte wurden im Hinblick auf ihre therapeutische Wirksamkeit geprüft, von den Herstellern für gut befunden und daraufhin in den Handel gebracht. Nach dem 2. Weltkrieg wirkliche Bedeutung erlangt haben in der Bundesrepublik eigentlich nur zwei Sulfonamide, die hier auch ausführlich besprochen werden sollen:

Sulfadimethylpyrimidin	-	Aristamid (Nordmark)
Sulfisoxazol	-	Gantrisin (Hoffmann La Roche).

Im Gegensatz zu den unter A genannten Produkten spielt bei den Präparaten dieser Gruppe eine Anzahl chemischer und pharmakologischer Daten eine massgebliche Rolle:

2. Die Löslichkeit der Verbindung muss möglichst gut sein und zwar sowohl für den freien als aber auch für den acetylierten Anteil. Sie soll darüber hinaus weitestgehend pH-unabhängig sein und, da diese Forderung nicht von allen Präparaten - und von einigen nur von ganz bestimmten pH-Werten ab - erfüllt wird, wird von Seiten der Hersteller oft empfohlen, zugleich mit der Sulfonamid-Behandlung Alkali zu geben oder aber den Harn anzusäuern. Diese Forderung muss besonders darum beachtet werden, weil es bei schlechter Löslichkeit und

dadurch mangelhafter Rückresorption aus dem Primärharn im Tubulussystem der Niere zur Epithelschädigung kommen kann. Ausserdem können sich ausgefallene Sulfonamidkristalle zusammenballen, in den oberen Harnwegen als Gries, in den unteren als Konkremeute ausfallen und so - über eine Harnstauung - zur irreparablen Nierenschädigung und damit zum evtl. Verlust der Niere führen. Je besser löslich also ein Präparat ist, umso günstiger ist es für die Sulfonamidtherapie.

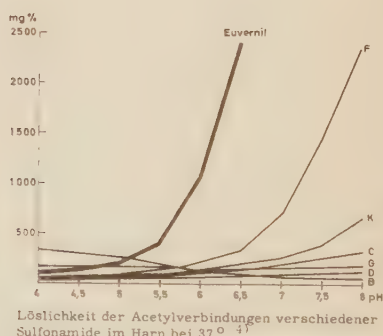
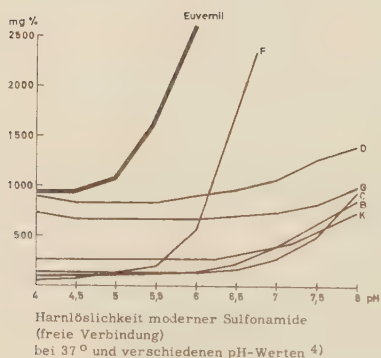


Abbildung 2

Die Toxizität der Sulfonamide, die resorbiert werden und möglichst lange im Blut kreisen und von dort aus die Erreger beeinflussen sollen, darf keinesfalls ausser Acht gelassen werden. Nur eine vertretbare relative Verträglichkeit der betreffenden Präparate - das Intervall zwischen der für den Wirtsorganismus (Mensch) noch nicht schädlichen und der für den Parasiten (Bakterium) bereits tödlichen, zumindest aber wachstumshemmenden Dosis - rechtfertigt deren Anwendung in der Humanmedizin. Bei den modernen Produkten - und nur über diese soll ja hier berichtet werden - ist die therapeutische Breite, das Intervall zwischen

der Dosis curativa und der Dosis toxica, ausreichend gross. Die zwar nicht statthafte Extrapolation der im Tierversuch gewonnenen Werte zeigt, dass in den meisten Fällen keine Gefahr besteht, die dort gewonnene D1 50 auch bei noch so hoch dosierter Therapie nur im entferntesten zu erreichen. Eine Übersicht über die Werte bei verschiedenen, auch zum Teil hier nicht erwähnten Präparaten vermittelt Abbildung 3.

Verträglichkeit älterer und neuerer Sulfonamide, gemessen an der D1 50 bei der Maus nach s. c. Verabreichung des Präparates

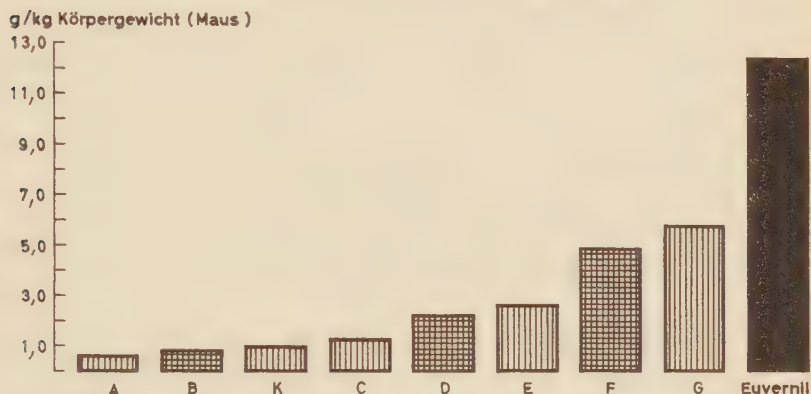


Abbildung 3

A	Sulfapyridin	(Eubasin)
B	Sulfamethoxypyridazin	(Lederkyn)
C	Sulfadiazin	(Debenal)
D	Sulfamethylthiodiazol	
E	Sulfanilamid	
F	Sulfisoxazol	(Gantrisin)
G	Sulfacetamid	(Albucid)
H	Sulfacarbamid	(Euvernil)
K	Sulfadimetin	(Aristamid)
L	Sulfaphenylpyrazol	(Orisul)
M	Phthylsulfathiazol	(Taleudron)
N	Sulfaguanidin	(Resulfon)

Die Verträglichkeit ist ebenfalls ein eminent wichtiger Punkt, handelt es sich doch bei den Patienten, die einer Chemotherapie mit Sulfonamiden zugeführt werden, meist um solche Kranke, um deren Allgemeinzustand es sowieso nicht allzu gut bestellt ist und deren Widerstandskraft durch den Infekt bereits deutlich reduziert ist. Diese Kranken in irgend einer Weise stärker als unbedingt nötig zu belasten hiesse, dass erreichbare gute Ergebnis der Infektbehandlung mutwillig wieder zerstören. Das bezieht sich sowohl auf die Magenverträglichkeit bei peroraler Verabreichung als auch auf die lokale Toleranz der Injektionslösung nach parenteraler Gabe. Dabei können das kreisende Blut, die Gefässwand, das perivaskuläre Gewebe und selbst die Muskulatur in Mitleidenschaft gezogen werden. Für die perorale Verabreichung schlagen die meisten Sulfonamidhersteller den "vollen Magen" oder zumindest "während der Mahlzeit" vor. Es soll so einmal der zu intensive Kontakt mit der empfindlichen Magenschleimhaut weitestmöglich vermieden werden, zum anderen aber will man vermeiden, dass die vielfach sehr säureempfindlichen Sulfa-Körper durch Einwirkung der Magen-HCl bereits zerstört oder auch nur inaktiviert werden.

Die parenterale, meist i. v. Zufuhr der modernen Sulfonamide dagegen bietet kaum Schwierigkeiten. Reizungen am Injektionsort sind bei den heute gebräuchlichen Produkten ausgesprochene Seltenheiten. Bei schlechten Venenverhältnissen ist jedoch auch die i. m. - am besten tief intraglutäale - Injektion ohne weiteres möglich. Lokale Schmerzhaftigkeit für wenige Stunden nach der i. m. Verabreichung kann als Dehnungsschmerz infolge der injizierten Menge vorübergehend auftreten, sie ist bedeutungslos, schwindet meist schnell und wird von nicht gar so sensiblen Patienten häufig kaum bemerkt.

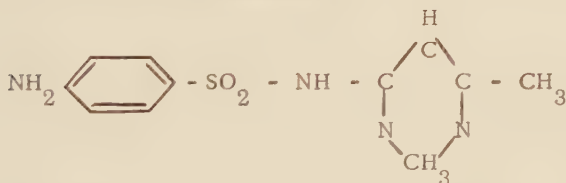
Für die allgemeine Verträglichkeit spielt natürlich auch die Acetylierungsquote eine gewisse Rolle. Es wurde an anderer Stelle bereits betont, dass das Acetylderivat vieler Sulfonamide wenig löslich ist und daher auch schlechter ausgeschieden wird als das bei dem freien Anteil der Fall ist. Auf die möglichen Tubulus-Schädigungen wurde bereits hingewiesen, und darauf, dass ausschliesslich der acetylierte Anteil für evtl. Konkrementbildung verantwortlich zu machen ist.

Es ist daher das Bestreben der Sulfonamidhersteller, auch in dieser Richtung optimale Produkte zu schaffen, da bekanntlich der acetylierte Anteil eines Sulfonamides nicht nur für die Nebenerscheinungen ver-

antwortlich ist, die infolge der schlechten Löslichkeit des Acetylderivates in Kauf genommen werden müssen, sondern darüber hinaus auch bakteriostatisch unwirksam ist.

Bei der Resorption interessieren sowohl das Ausmass - es wird meist in Prozenten ausgedrückt - als auch deren Schnelligkeit. Denn von beiden Grössen hängt die Höhe des Blutspiegels - ausgedrückt in mg% - und damit die therapeutische Wirksamkeit weitestgehend ab. Von dem quantitativen Übertritt eines Sulfonamides aus dem Resorptionstrakt in das Blut und selbstverständlich auch von der Schnelligkeit dieses Vorganges, ist selbstverständlich auch die Ausscheidung abhängig, die bei dieser Sulfonamid-Kategorie hauptsächlich über die Niere - Nieren-Clearance - und nur je zu einem verschwindend kleinen Teil über die Galle und per vias naturales über den Darm erfolgt. Es ist einleuchtend, dass der Anteil, der im Blut kreist, nicht mehr im Darm und noch nicht im Harn zur Wirkung gelangen kann. Der Prozentsatz jedoch, der einmal aus dem Blut eliminiert ist, kann humoral natürlich nicht mehr wirken. Diese Überlegungen allein erklären bereits die Erfordernis der oben vorgenommenen Einteilung der Sulfonamide.

6-(Sulfanilamido)-2,4-dimethyl-pyrimidin (Sulfadimetin) mit der Strukturformel



ist in Deutschland als Elkosin (Ciba) und Aristamid (Nordmark) bekannt. Durch die zweifache Methylierung des Sulfapyrimidins ist die Löslichkeit der Verbindung in Wasser der des nicht methylierten Sulfapyrimidins gegenüber deutlich verbessert. Das Produkt wird ausserordentlich schnell resorbiert und - nach Angaben von Nordmark - "relativ langsam ausgeschieden". Nach peroraler Gabe von 4 g erhält man bereits nach 2 Stunden Blutspiegelwerte von 10 mg%, die maximale Serumkonzentration von 25 mg% ist bereits nach 4 Stunden erreicht. Nach 12 Stunden ist der Blutwert jedoch bereits wieder auf 12 % - also die Hälfte des Maximalwertes - abgesunken und nach 24 Stunden ist nur noch ein Blutspiegel von ca. 3 mg% vorhanden, der in therapeutischer Hinsicht praktisch keine

Bedeutung mehr besitzt. Es ist also richtig, von einer "relativ langsamen" Ausscheidung zu sprechen. Denn eine Halbwertszeit - also der Zeitraum, in dem die Hälfte des Maximalwertes wieder ausgeschieden ist - von 12 Stunden kann keinesfalls einen Anspruch darauf erheben, das Produkt unter den Sulfonamiden mit langer Verweildauer zu nennen. Blutspiegel in therapeutisch ausreichender Höhe können - wenn sie über längere Zeit aufrecht erhalten werden sollen - mit einem dieser Präparate also nur durch laufende Gaben - optimal etwa alle 6 Stunden verabreicht - aufrecht erhalten werden.

Ungefähr analog zu den Blutspiegelwerten verlaufen die Kurven für die Harnspiegelwerte. Der Maximalwert von etwa 800 mg% - immer bezogen auf das Gesamtsulfonamid - ist nach 4 Stunden erreicht, er sinkt dann aber schnell ab und beträgt nach 10 Stunden nur noch 1/4 des Ausgangswertes. Selbstverständlich ist er weitestgehend von der jeweiligen Trinkmenge abhängig und damit von dem für jeden Patienten zwar individuell verschiedenen aber durch die aufgenommene Flüssigkeit stark beeinflussbaren Ausscheidungsrhythmus.

Der Acetylierungsgrad für Aristamid und Elkosin wird unterschiedlich angegeben. Im Blut liegen die Werte zwischen 5 (RÖTTGER) und 15 % (HEILMEYER), für den Urin zwischen 10 und 35 %. Diese relativ niedrigen Werte fallen jedoch kaum ins Gewicht, und logischerweise sind Nierenschädigungen sowie Auskristallisation oder Steinbildung nach Verabreichung dieser beiden Präparate Seltenheiten. Im Gegenteil, im leicht sauren Urin ist die Substanz noch in einer Größenordnung von 1.000 mg% löslich. Es ist also zu erwarten, dass das Sulfadimetin die Niere leicht passiert, ohne dort unerwünschte Reaktionen auszulösen.

Häufiger dagegen sind die bereits verschiedentlich berichteten Überempfindlichkeitsreaktionen, die gelegentlich in Form eines mehr oder weniger heftigen anaphylaktischen Schocks ernste Situationen heraufbeschwören können. Sie treten aber meist bereits auf die erste verabreichte Menge hin auf, werden von dem erfahrenen Arzt relativ schnell als solche erkannt und auch richtig als Sulfonamid-Nebenerscheinungen gedeutet und lassen sich heute mit den modernen Antihistaminika und vor allem den NNR-Hormonen in kürzester Frist beherrschen.

Gegen die zu grosszügige, unkontrollierte und - speziell für die sogenannten "Bagatellfälle" - nicht zu verantwortende Verwendung der beiden Präparate jedoch sprechen die - wenn auch bisher selten berichteten - Fälle von Veränderungen des weissen Blutbildes, angefangen bei der Leukopenie bis zur deletären Agranulocytose. Diese wenn auch seltenen Fälle sollten uns zu denken geben und dem Arzt, der entweder einem bereits geschädigten Patienten oder auch einem äusserlich kräftigen über längere Zeit eines der beiden genannten Präparate verordnet, veranlassen, zumindest alle 14 Tage das Blutbild unter diesem Gesichtspunkt zu kontrollieren.

Ausführliche Berichte über die Frequenz und Intensität Sulfonamid-bedingter Nebenerscheinungen finden sich bei BÜCKERT, KOLAR, KRÜBER, LEDERBOGEN, THURNER.

Es sei an dieser Stelle jedoch nicht ausschliesslich Negatives gesagt, denn es steht fest, dass sowohl Aristamid als auch Elkosin in ungezählten Fällen bakterieller Infektionen Hervorragendes geleistet haben. Es sei an die Publikationen von HAUCH und Mitarbeitern erinnert, die über die absolut erfolgreiche Behandlung von 150 teils schwersten Pneumonien berichteten, an die Arbeit von UTECH über die Anwendung in der HNO-Heilkunde und die Veröffentlichungen von BUSCH, GREINER und DIEDERICH über die Resultate bei intraabdomineller Applikation in der Chirurgie sowie Gynäkologie.

Sehr umfangreich sind auch die Publikationen über die Anwendung beider Sulfonamide in der Urologie. Dieses heute meines Erachtens mit Recht ein wenig umstrittene Thema werde ich in Kapitel D, b jedoch noch von anderer Warte aus beleuchten. In diesem Zusammenhang sollten die Arbeiten von SCHULZE, LEINWEBER und WLADIKA erwähnt werden, wobei ersterem das Verdienst zukommt, besonders ausführlich auf die retrograde Instillationsbehandlung erstmalig eingegangen zu sein. Diese Anwendungsweise hat bei den beiden Herstellerfirmen zur Entwicklung speziell für diesen Zweck geeigneter Zubereitungen geführt. Das unterstreicht die in dieser Arbeit vertretene Forderung nach der Spezifizierung der Chemotherapeutika. Denn mit der Entwicklung lokal applizierbarer Darreichungsformen wird ja letzten Endes eingestanden, dass - via Darm und Blut - der Wirkstoff nicht in ausreichender Konzentration an den Ort des infektiösen Geschehens herangebracht werden kann.

FUHR, JIRZIG, BUSCH und GREINER beschrieben die Resultate bei den verschiedensten dermatologischen Affektionen, letzterer auch die Mög-

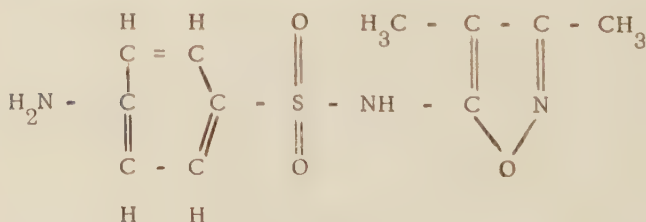
lichkeiten einer evtl. Prophylaxe des Scharlachs.

BERGER konnte typhöse Erkrankungen mit einer Kombination von Aristamid und einem Antibiotikum beherrschen und die Rezidivquote mit einer zusätzlichen Fiebertherapie niedrig halten. Dabei jedoch dem Sulfadimetin eine auch nur annähernd entscheidende bakterizide Aufgabe übertragen zu wollen ist meines Erachtens indiskutabel. HEINSIUS äusserte sich günstig über die mit Aristamid in der Ophthalmologie bei Infektionen des äusseren Auges erzielten Resultate, und schliesslich gelang es WEDEKIND sogar, bei mehreren Fällen von Toxoplasmose mit einem Sulfonamidstoss von 5 - 6 g über 6 Tage hin die Beschwerden zurückzuhalten, so dass die "spezifischen Testuntersuchungen besser ausfielen oder sogar negativ wurden."

Zusammenfassend jedoch soll zu diesem Sulfonamid gesagt werden, dass es sich dabei um eine derjenigen Verbindungen handelt, die in jeder Hinsicht und bei fast allen bakteriellen Infektionen - gleich welcher Lokalisation - Erfolge erwarten lassen. Voraussetzung dafür ist ein Ansprechen der Erreger auf dieses Sulfonamid.

Die damit zu erzielenden Resultate werden aber nie herausragen. Die Konzentrationen in Blut, Gewebe und Harn bewegen sich stets nur im mittleren Bereich. Die Spiegel in Blut, Harn und den anderen Körperflüssigkeiten erreichen schnell eine zunächst einmal therapeutisch ausreichende Höhe, bleiben jedoch nie über längere Zeit auch nur annähernd konstant sondern sind laufend der Ausscheidung unterworfen. Die laufende Verabreichung dieses Sulfonamides kann zwar eine Kontinuität in der Wirkung erreichen, die mit diesem Produkt zu erzielenden durchschnittlichen Ergebnisse werden jedoch immer zur Mittelmässigkeit verurteilt bleiben.

- c) 3,4-dimethyl-5-sulfanilamidoisoxazol, kurz als Sulfisoxazol bezeichnet, hat die Strukturformel



und ist in Deutschland als Gantrisin (Hoffmann-La Roche) im Handel. Es zeichnet sich durch eine relativ gute Löslichkeit aus, jedoch vorwiegend im Bereich von pH6 und darüber, das gleiche gilt für sein Acetylderivat. Auch dieses Sulfonamid wird schnell resorbiert, so dass man bereits nach kurzer Zeit ausreichend hohe Blutspiegel erhält. Nach peroraler Gabe von 4 g erhält man bereits innerhalb der ersten 3 Stunden Blutspiegelwerte zwischen 15 und 18 mg%, die höchste Serumkonzentration von 25 mg% ist nach 6 Stunden erreicht. Nach 24 Stunden haben wir bei nicht wiederholter Applikation jedoch nur noch Blutspiegelwerte in Höhe von 4 - 5 mg%, so dass man auch bei diesem Produkt zwar von einer "relativ langsamen" Ausscheidung sprechen kann, während nur für eine gewisse Zeit noch einigermaßen brauchbare Blutspiegel vorhanden sind. Die Harnspiegel erreichen - wohl als Folge der besseren Löslichkeit als sie beim Sulfadimetin gegeben ist - im Durchschnitt deutlich höhere Werte. Jedoch werden Grössenordnungen von 3 - 500 mg%, wie sie von bakteriologischer Seite für die Beeinflussung resistenter Keime gefordert werden, zu keinem Zeitpunkt erreicht.

Der Acetylierungsgrad von Sulfisoxazol ist relativ niedrig, die Werte im Blut erreichen innerhalb der ersten 12 Stunden keine höheren Werte als 15 %, im Harn werden an acetyliertem Sulfisoxazol maximal 29 % gemessen.

Die gute Löslichkeit im Verein mit dem niedrigen Acetylierungsgrad hat zur Folge, dass auch nach Gaben von Gantrisin Komplikationen und unerwünschte Nebenerscheinungen wie Epithelschädigung im Tubulus oder Auskristallisierung in den unteren Harnwegen nur ganz selten berichtet wurden. Dagegen liegen mehrere Publikationen von Fällen lokaler (post injectionem) bzw. allgemeiner Überempfindlichkeit vor.

Auch über Schädigungen speziell des weissen Blutbildes wurde gelegentlich publiziert, wenn auch nicht in so grosser Anzahl, wie nach dem vorher besprochenen Sulfadimetin. Alle diese Nebenerscheinungen treten jedoch vorwiegend dann auf, wenn es sich um Patienten mit geschädigter Niere handelt, deren renale Ausscheidung verzögert ist, so dass das Sulfonamid übermässig lange im Blut verweilt. Normalerweise aber ist weder im leicht sauren noch im alkalischen Milieu eine Auskristallisation zu befürchten. Nach Mitteilung der Herstellerfirma erübrigt sich im allgemeinen und besonders bei gesunder Nierenfunktion eine gesteigerte Flüssigkeitszufuhr zur Förderung der Ausscheidung.

Der Wirkungsbereich von Gantrisin erstreckt sich auf die Vielzahl der grampositiven und gramnegativen Erreger. Die Mittelmässigkeit der jeweiligen Spiegel im Blut wie auch im Urin sollte jedoch davor warnen, das Präparat als einziges Sulfonamid für alle - gleich wo lokalisierten - bakteriellen Infektionen quasi als "Lieblingssulfonamid" zu verwenden, wozu die Vielzahl der Sulfisoxazol-empfindlichen Erreger eigentlich verlocken könnte. Eine strenge Kritik bei der Auswahl der mit diesem Produkt zu behandelnden Fälle sollte zumindest die urologischen Hohlrauminfekte - über diese wird in Kapitel D, b noch ausführlich zu sprechen sein - als Indikationen ausklammern. Die speziell bei mehrmals täglich wiederholter Gabe therapeutisch absolut ausreichenden Blutspiegel lassen dagegen die günstige Beeinflussung haematogen erreichbarer Infektionen absolut erwarten.

Gantrisin ist infolge dieser Vorzüge verständlicherweise in einer grossen Anzahl von Zubereitungsformen in den Handel gebracht worden.

In der Tablettenform finden wir 500 mg des reinen Produktes. Der Sirup enthält das N¹ acetylierte Produkt, und zwar in einer Konzentration von 500 mg pro Teelöffel. 1 Teelöffel Sirup entspricht also - wie bei den meisten Sulfonamiden - dem Wirkstoffgehalt von 1 Tablette. Parenteral kann Sulfisoxazol in Form des Diäthanolaminsalzes verabreicht werden.

Die Augentropfen sind eine 4 %ige Zubereitung des gleichen Produktes.

Darüberhinaus gibt es das Natriumsalz in Substanz zur Rezeptur.

Für die äusserliche Anwendung wurde das antibakteriell wirksame Gantrisin mit dem Bepanthen (Panthenol in wässriger Lösung) kombiniert, das eine granulationsfördernde und -beschleunigende Wirkung besitzt. Es wirkt also der bei der Sulfonamidtherapie häufig zu beobachtenden Granulationshemmung entgegen. Von dieser Kombination gibt es die in ihrer Anwendung hervorragend beurteilte Gelform - 5 % Sulfisoxazol und 2,5 % Panthenol - eine Instillation in gleicher Zusammensetzung sowie einen Puder mit 10 % Sulfonamid und 5 % pantothen-saurem Calcium.

Die neueste Entwicklung ist die speziell für die Anwendung in der Urologie gedachte Kombination von Sulfisoxazol mit Pyridium, Warenzeichen Urogantrisin. Dabei ist unter Ausnutzung des spasmolytischen und gleichzeitig antiseptischen Effektes von Pyridium wohl vor allem

an die initiale Behandlung der mit Tenesmen der Blase einhergehenden Harnwegsinfekte gedacht. Für die Weiterbehandlung dagegen soll - vor allem, wenn sie über längere Zeit erfolgt und aus Toxizitätsgründen - das handelsübliche Gantrisin herangezogen werden.

Die Berichte in der internationalen Literatur, die seit der Einführung des Präparates vor etwa 6 Jahren erschienen sind, umfassen als Indikationen fast sämtliche bakteriellen Infektionen mit allen möglichen Lokalisationen, natürlich soweit deren Erreger Gantrisin-empfindlich sind. Arbeiten aus der Chirurgie, der HNO- und Kieferheilkunde, der Gynäkologie, der Urologie, Dermatologie und Pädiatrie, selbst aus der Röntgenologie - Behandlung von Verbrennungen durch Röntgen- oder Radiumstrahlen mit Gantrisin-Gel-sind in einer so grossen Anzahl erschienen, dass sie an dieser Stelle nur angedeutet werden können, nähere Angaben können jedoch dem Literaturverzeichnis entnommen werden.

Zusammenfassend muss jedoch auch zu diesem Präparat gesagt werden, dass es sich, - obwohl hinsichtlich der Toxizität, der Löslichkeit, der antibakteriellen Aktivität, der Resorptions- und Ausscheidungsgeschwindigkeit immer gute Werte erreicht werden - auch bei Sulfisoxazol, nur um ein "Mittelding" handelt. Eine gute Werbung des Herstellers und gute Beurteilung durch eine Anzahl namhafter Prüfer haben Gantrisin bei einer Grosszahl in Klinik und Praxis tätiger Ärzte zum Lieblingssulfonamid gemacht, was bei diesen zu beinahe kritikloser Anwendung geführt hat. Die oft erfolgreiche Anwendung bei Infektionen, die von den verschiedenen Körperflüssigkeiten her erreicht werden können - Blut, Lymphe, Galle, Liquor cerebro spinalis - bleibt unbestritten. Jedoch sollte zumindest das Gebiet der urologischen Infektionen ausgeklammert werden.

C) DEPOT-SULFONAMIDE

Es wurde bereits darüber gesprochen, dass das Bestreben der Sulfonamide herstellenden Firmen der chemisch-pharmazeutischen Industrie dahin geht, die Ausscheidung der Sulfonamide aus dem Blut zu verzögern, auf irgend einem Wege also zu erreichen, dass diese Stoffe länger mit dem Blut kreisen, um so einen längeren bzw. häufigeren Kontakt des Chemotherapeutikums mit dem pathogenen Mikroorganismus sicherzustellen. Einmal kann man das dadurch erreichen, dass bereits die Resorption aus dem Darm gehemmt aber nicht völlig blockiert wird, die Sulfonamide also, wenn auch verlangsamt, in den Kreislauf geraten. Der

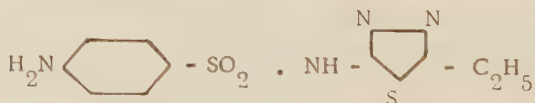
Übertritt in das Blut wird durch verschiedenartige Konfigurationen des Moleküls verzögert. Die gebräuchlichste Art jedoch ist es, die perorale Darreichungsform rein technisch derart zu gestalten, dass das Sulfonamid in gewissen Intervallen immer wieder zu einem gewissen Anteil ins Blut übergeht, und zwar dadurch bedingt, dass sich wieder eine neue Schicht der Umhüllung des Wirkstoffes löst. Es ist dies also kein echtes "langes Kreisen im Blut", sondern eigentlich nur eine durch die verschiedenen schnelle Löslichkeit der einzelnen Hüllen der Kapsel oder auch der verschiedenen Sulfonamid-Salze bedingte verzögerte Resorption.

Zum anderen kann durch eine echte Ausscheidungsverzögerung eine Herabsetzung der Nieren clearance erreicht werden, und zwar ebenfalls durch Veränderungen am Molekül.

Die zuerst beschriebene Methode ist die ältere, absolut gebräuchlicher jedoch ist der zweite Weg, weil diese Produkte infolge kürzerer Verweildauer im Darmtrakt, die dort vorhandene physiologische Bakterienflora nicht übermässig lange und stark tangieren. Der erstgenannte Weg, der ungebräuchlicher ist, beruht darauf, dass - oft bereits durch die Darreichungsform des jeweiligen Produktes - der Übertritt ins Blut verzögert wird. Diese Produkte gehören eigentlich nicht in die Gruppe der Depot-Sulfonamide.

- a) Das einzige in Deutschland im Handel befindliche Präparat ist das Sulfa-äthylthiodiazol, Warenzeichen Sulfa-Perlongit, (Boehringer, Ingelheim). Es soll, da nicht exakt zu klassifizieren, an dieser Stelle lediglich erwähnt werden, klinische Bedeutung hat Sulfa-Perlongit kaum erlangt, obwohl vom Hersteller in einem gross aufgemachten Prospekt ein Wirkungsspektrum von über 30 Erregern angegeben wird, wobei er sich auf die Arbeit von RHODES und Mitarbeitern (Antibiotics und Chemotherapy, 7, 175 (1957)) beruft.

Es sei zum Vergleich mit den anderen Produkten hier wenigstens die Strukturformel angeführt:



An Literatur liegt ausser der eben benannten Arbeit weiter folgendes vor: FRISK, BELL und ROBLIN, LANGECKER, DOST.

Gebräuchlicher ist der zweite Weg zur Erreichung der Depotwirkung, nämlich der, die verzögerte Ausscheidung des betreffenden Stoffes aus dem Blut durch verschiedenartige Konfigurationen des Moleküls zu erreichen. Dabei wird zur schnellen Erzielung eines therapeutisch ausreichenden Blutspiegels lediglich die Ausscheidung über die Niere verzögert, nicht jedoch die Resorption aus dem Darmtrakt in irgend einer Form gehemmt. Die drei in der Bundesrepublik zur Zeit bekannten Präparate sind:

Sulfamethoxypyridazin

Warenzeichen Lederkyn, Cyanamid G.m.b.H.
Davosin, Parke Davis

Sulfaphenylpyrazol

Warenzeichen Orisul, Ciba

Sulfadimethoxydiazin

Warenzeichen Madribon, Hoffmann- La Roche
(zur Zeit in Deutschland noch nicht im Handel,)

Ganz allgemein haben diese drei Substanzen eine deutlich verlängerte Verweildauer im Blut (4 - 8mal), so dass sie also durchschnittlich 6mal häufiger am Infektionsherd mit dem Blut "vorbeikommen" und dort - jedoch nur bestimmt von ihrer Wirkungsintensität auf den infektiösauslösenden Mikroorganismus - entsprechend häufiger oder länger - nicht aber stärker - einwirken können.

Wie bei allen Sulfonamiden spielt auch bei den zwei erstgenannten die Acetylierung eine gewisse, und hier nicht unbedeutende Rolle. Im allgemeinen hängt zwar der Acetylierungsgrad der einzelnen Sulfonamide weniger von der Verweildauer im Blut ab, sondern tritt - je nach der chemischen Konfiguration - mehr oder weniger stark in Erscheinung. Mehr als eine bestimmte Acetylierungsquote kann das gleiche Sulfonamid nie erreichen, auch wenn es - was nur theoretisch denkbar ist - für immer im Blut kreisen würde. Es werden jedoch bei diesen Depot-Präparaten - ich darf mich hier auf die Angaben der Hersteller beziehen - maximal 50 - 60 % der zugeführten Menge in die acetylierte Form übergeführt, ein derartig grosser Wirkstoffanteil also in die unwirksame Form übergeführt, wie wir das von keinem anderen Sulfonamid her kennen. Lediglich die Hälfte und evtl. sogar noch weniger der vorgesehenen antibakteriell wirksamen Substanz kommt also in aktiver Form über die Nierenschranke

hinaus, und auch im Blut nimmt die antibakterielle Aktivität aus diesem Grunde im Laufe dieser gewollt verlängerten Verweildauer verständlicherweise langsam aber stetig ab.

Anders bei Madribon: Dieses lagert - für ein Sulfonamid als Neuigkeit - zum grössten Teil Glucuronsäure an, und das daraus resultierende Kupplungsprodukt (Glucuronid) ist mindestens genauso gut - wenn nicht besser - löslich als das freie Sulfonamid, ganz zu schweigen von dem Acetylderivat.

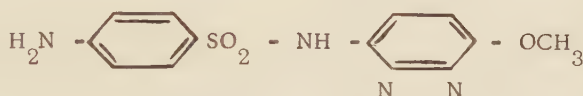
Hinsichtlich der antibakteriellen Wirkungsintensität wird zum Beispiel Lederkyn mit Sulfadiazin verglichen, einem Produkt also, das ohne Frage auch heute noch bei der Sulfonamid-Therapie eine beachtliche Rolle spielt, weil es geringe Nebenwirkungen macht und auch relativ gut vertragen wird. Die Wirkung dieser Produkte bleibt jedoch - wie das bei einem Sulfonamid nicht anders zu erwarten ist - auf einen relativ kleinen Sektor aus dem Kreis der pathogenen Krankheitskeime beschränkt, und so darf man auch von Sulfamethoxypyridazin nicht mehr erwarten als von einer Sulfadiazin-Medikation, bei der es gelingt, den Blutspiegel durch mehrfache Gaben für 24 bzw. 48 und 72 Stunden auf der gleichen Höhe konstant zu halten.

Die Toxizitätsverhältnisse der Depot-Sulfonamide liegen relativ ungünstig. Die D1 50 der einzelnen Produkte bewegt sich um 100 mg/kg Körpergewicht. Sie liegt also um das 5 - 10fache ungünstiger als die der allgemein verwendeten Allround-Sulfonamide. Das bringt eine gewisse Gefahr mit sich, vor allem, wenn einmal bei der Dosierung von Seiten des behandelnden Arztes nicht kritisch genug verfahren wird oder wenn ein - von seinen "medizinischen Fähigkeiten" überzeugter - Patient bei dem Wort "Sulfonamid" an die bisher geübte Stosstherapie denkt. Nicht die Toxizität der Depot-Sulfonamide als solche ist gefährlich. Erst dann, wenn es infolge der verzögerten Ausscheidung aus dem Organismus zur Kumulation dieser Stoffe und damit zu einer Anhäufung im Organismus gekommen ist, können toxische Nebenwirkungen auftreten, die von der auch bei den anderen Sulfonamiden möglichen und häufig beobachteten Allergie bis zur schwersten Schädigung des weissen Blutbildes reichen können.

Der eigentliche Vorteil der Depot-Sulfonamide für den Kliniker und Praktiker liegt darin, dass es gelingt, nach einer Tagesdosis von 2 Tabletten am 1. Behandlungstag die Therapie mit je 1 Tablette an den

folgenden Tagen erfolgreich weiterzuführen. Die verzögerte Ausscheidung einerseits und die jeden Tag neuerlich zugeführte Wirkstoffmenge sichern - für die vom Blut aus erreichbaren Infekte - gute, zum Teil ausgezeichnete Effekte. Diese Dosisherabsetzung ist darüber hinaus für Arzt und Patient gleichsam imposant.

- b) Sulfamethoxypyridazin oder genauer: 3-Sulfanilamido-6-methoxypyridazin, das erste bekanntgewordene Depot-Sulfonamid, hat die Strukturformel:



Die Löslichkeit dieses Stoffes erreicht erst in Nähe des Neutralpunktes Werte, die seine Verwendung gerechtfertigt erscheinen lassen, wenn derartige pH-Werte im Blut vorhanden sind. Vorsicht geboten ist jedoch in jedem Fall zu dem Zeitpunkt, wenn das Depot-Sulfonamid aus dem Blut in die Niere übertritt, da im Urin - speziell im Zustand einer Entzündung des Harntraktes - ein pH-Milieu zwischen 5 und 6 herrscht. Bei diesen pH-Werten löst sich Sulfamethoxypyridazin sehr schlecht - weniger als 100 mg% - und selbst bei den geringen über die Nieren jeweils ausgeschiedenen Mengen muss theoretisch mit Auskristallisation und Konkrementbildung gerechnet werden. Alkalisierung des Harns und reichlichste Flüssigkeitszufuhr sind daher unbedingte Forderungen für diese Form der Chemotherapie.

Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Lederkyn und Davosin umfasst Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, E-coli, Pyoceaneus, Friedländer, Proteus und einige Shigellenarten, dazu B. haemophilus influenzae und Aerobacter aerogenes.

Im Unterschied zu der Höhe der Blutspiegel anderer Sulfonamide finden wir nach einmaliger Gabe von Sulfamethoxypyridazin Werte, die nach relativ schnellem Anstieg nur langsam abfallen. Bei Ausgangswerten von 17 mg% 8 Stunden post applicationem (2 g peroral) liegen sie nach 96 Stunden noch bei etwa 5 mg%. Das ist insofern etwas Neuartiges bei der Sulfonamidtherapie als man bei den bisher bekannten Produkten nach einmaliger Gabe nie länger als 36 Stunden anhaltende Blutspiegel erreichen konnte. Dass mit einem so lange auf therapeutisch ausreichender Höhe

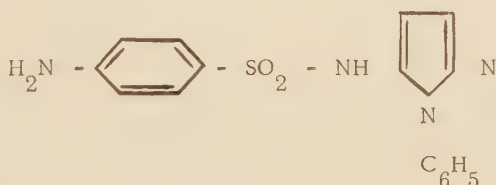
bleibenden Blutspiegel die vom Blut her zu bekämpfenden Infektionen besser, ja für ein Sulfonamid optimal angegangen werden können, ist wohl nur eine logische Folgerung.

Nicht logisch jedoch ist der Vorschlag, dieses Präparat auch für die Therapie urologischer Infekte zu benutzen. Für die Chemotherapie einer an irgend einem Ort im Organismus lokalisierten Infektion ist heute das Depot-Sulfonamid das Optimum. Voraussetzung ist, dass man überhaupt mit einem Sulfa-Körper behandeln will und man den Infektionsherd vom Blutweg aus erreichen kann. Das ist jedoch bei einer unkomplizierten Cystitis nicht der Fall. Es handelt sich hierbei ja zunächst einmal immer um eine ausgesprochene Harninfektion und weniger um eine solche der Wand der Hamwege. Jeder, der einmal eine akut entzündliche Blasenwand cystoskopisch betrachten konnte, kennt die der Schleimhaut dick aufgelagerten Fibrinlamellen. Selbst wenn man einen Übertritt des wirksamen Agens aus den die Blasenwand versorgenden Gefäßen in den Urin für möglich konzidierte, machen diese Lamellen eine solche Diffusion schon rein physikalisch absolut unmöglich. Im Falle eines solchen Infektes muss also zumindest primär vom Hohlraum aus behandelt werden, und das ist mit diesen Produkten absolut unmöglich. Nach 24 Stunden haben die Blutspiegel der Depotsulfonamide noch eine Höhe von 80 % des Ausgangswertes, es können also noch nicht mehr als 20 % des Wirkstoffes über die Nieren eliminiert sein. Und von diesem Anteil ist auch noch fast die Hälfte acetyliert, also unwirksam. Die Herstellerfirmen sollten bei dieser eindeutig langen Verweildauer im Blut nicht den logischen Schluss scheuen und zugestehen, dass solche Körper für die Behandlung der vom Hohlraum bzw. dessen Inhalt aus anzugehenden Infekte absolut ungeeignet sind. Man kann und soll diese Präparate ausschliesslich für die Behandlung solcher Infektionen benutzen, die "haematogen" erreichbar sind. Eine andere Argumentation bzw. Werbung bringt nicht nur den Hersteller, sondern auch das Präparat in Misskredit.

Neu für ein Sulfonamid ist auch die Dosierung bzw. die Frequenz der Verabreichung. Während man bisher - wie oben bereits dargestellt - die Sulfonamide in Form der sogenannten Stosstherapie verabreichte, genügt bei den Sulfamethoxy-pyridazinen mit ihrer entsprechend protrahierten Verweildauer eine Anfangs-Dosierung von 2 Tabletten = 1 g am ersten und je 1 Tablette an den folgenden 3 - 5 Tagen. Dabei muss darauf geachtet werden, dass diese Dosis so wenig wie möglich über-

schritten wird - selbst die Herstellerfirmen warnen davor. Nur so können die Nebenerscheinungen hinten gehalten werden, die in Form von Arzneimittelfieber, Exanthemen, Kopfschmerzen, Blutbildveränderungen bekannt und bereits mehrfach beschrieben sind.

- c) Sulfaphenylpyrazol: Auch bei diesem Produkt handelt es sich um ein Sulfonamid, das infolge seiner langen Verweildauer im Blut zu den echten Depot-Sulfonamiden gerechnet werden kann. Für dieses Präparat, Warenzeichen Orisul (Ciba), verlaufen die Blutspiegel schon anders als bei Sulfamethoxypyridazin. Nach den Angaben des Herstellers sind nach 24 Stunden die maximalen Blutspiegel von 10 mg%, die 4 Stunden nach einmaliger Gabe von 1,5 g gemessen wurden, bereits auf wenig über 2 mg% abgefallen. In diesem Zeitraum werden also etwa 70 % der zugeführten Menge über die Nieren eliminiert. Dieses Präparat hat die Strukturformel:



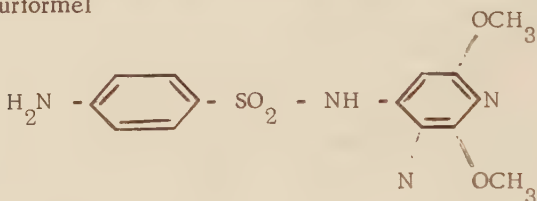
Es kommt einem optimal wirksamen "Depot-Allround-Sulfonamid" also nahe. Die Löslichkeit von Orisul liegt bedeutend günstiger als die von Lederkyn bzw. Davosin, aber auch hier finden wir im kritischen pH-Bereich zwischen 5 und 6 sowohl für den freien wie auch den acetylierten Anteil Werte, die das Präparat für die Bekämpfung urologischer Infektionen absolut ungeeignet machen. Erst jenseits des Neutralpunktes steigt die Löslichkeitskurve etwas an und erreicht bei pH 8 den Wert von 1000 mg%.

Das Wirkungsspektrum von Orisul erstreckt sich wie das der übrigen Sulfonamide auf Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken, E-Coli und Proteus. Nicht unter den empfindlichen Erregern genannt werden die Staphylokokken, während die Behandlung der rheumatischen Carditis und auch die Prophylaxe bestimmter Streptokokken-Infektionen deutlich herausgestellt werden.

Hinsichtlich der Dosierung unterscheidet sich Orisul ebenfalls vom Lederkyn bzw. Davosin. Für dieses Präparat wird am ersten Tag eine Dosis von

2 mal 2 Tabletten vorgeschlagen und als Erhaltungsdosis an den darauffolgenden Tagen 2 mal 1 Tablette. Diese dem Sulfamethoxypyridazin gegenüber doppelt so hohe Dosis ist wohl in erster Linie als eine Konsequenz auf die deutlich schnellere Elimination von Orisul aus dem Blut aufzufassen. Man musste die Dosis so weit erhöhen, um - gleiche antibakterielle Aktivität von Sulfamethoxypyridazin und Sulfaphenylpyrazol vorausgesetzt - die Spiegelwerte etwa auf gleicher Höhe halten zu können. Nebenwirkungen sind in dem ersten Jahr nach der Einführung von Orisul - ausser den von allen Sulfonamiden bekannten allergischen Erscheinungen - nicht beobachtet worden, vor allem sind bisher keine Berichte über Blutbild- oder Leberschädigungen veröffentlicht worden.

- d) Das neueste Depotsulfonamid ist das Dimethoxysulfadiazin mit der Strukturformel



das von TOWNSEND und Mitarbeitern, ROSS und Mitarbeitern, FUST und Mitarbeitern sowie einer Reihe anderer namhafter Autoren beschrieben wurde und sich von den anderen genannten Depot-Sulfonamiden kaum grundlegend unterscheidet. Die Löslichkeit von Madribon ist der von Orisul und Sulfamethoxypyridazin deutlich unterlegen. Bei einem pH von 4,1 bis 5,75 lösen sich nur 4,64 bzw. 7,5 mg%. Erst bei einem pH-Wert von 8,71, der praktisch im Organismus nicht anzutreffen ist, erreicht die Löslichkeitskurve mit 5,170 mg% einen Wert, der dem anderer Sulfonamide grössenordnungsmässig in etwa gleich kommt. Das antibakterielle Wirkungsspektrum umfasst folgende Mikroorganismen: Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken, E-coli, Friedländer-, Proteus, Pyoceaneus-Bazillen, Salmonella typhi et paratyphi B (SCHOTTMÜLLER) sowie einige Pasteurella und Listeria-Arten. Im Ganzen ist es also hinsichtlich der antibakteriellen Aktivität den anderen genannten Präparaten nicht überlegen.

Wie bereits oben angedeutet, ist bei diesem Depot-Sulfonamid jedoch die Acetylierung (Anlagerung von Essigsäure aus dem Blut) gegenüber der Glucuronid-Bildung deutlich reduziert. Während das Acetylderivat

aller Sulfonamide und in jedem Fall schlechter löslich ist als die freie Verbindung, ist das Glucuronid deutlich besser löslich. Die Tatsache, dass 80% von Madribon in dieser für ein Sulfonamid neuartigen Form im Harn erscheinen und das Glucuronid ebenfalls antibakteriell wirksam ist, lässt dieses Präparat auch für die Behandlung der urologischen Hohlrauminfekte als absolut geeignet erscheinen.

Durch die gute Löslichkeit soll - nach den bisher vorliegenden Berichten - die Gefahr der Auskristallisation in den Nierentubuli auf ein Minimum reduziert sein. Die Anteile der beiden anderen, schlechter löslichen Ausscheidungsprodukte (freies und acetyliertes Madribon) sind derartig klein, dass sie bei normaler, nicht verzögerter Ausscheidung über die Niere nicht in höherer Konzentration erscheinen, als im Harn in Lösung gehen kann. Wir besitzen bisher keine deutsche Publikation über Madribon, eine Beurteilung soll aber auch nicht erfolgen, da das Präparat in der Bundesrepublik noch nicht im Handel ist.

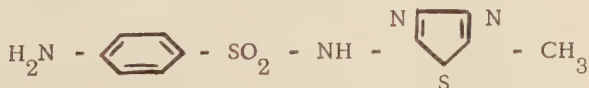
D) HARNSPEZIFISCHE SULFONAMIDE

Die geschilderten Gegebenheiten in chemischer, physiologischer, pharmakologischer und therapeutischer Hinsicht lassen die Forderung nach einer weiteren Form von Sulfonamiden gerechtfertigt erscheinen. Neben den darmspezifischen und Allround-Sulfonamiden benötigen wir nach der vorher genannten Zusammenfassung ein drittes, ein harnspezifisches Sulfonamid. Dieses muss optimal günstig, d.h. schnell resorbiert werden, nur kürzeste Zeit im Blut verweilen und demzufolge schnellstens über die Niere eliminiert werden. Zwei Stoffe sind als optimal in dieser Richtung zu bezeichnen

Sulfamethylthiodiazol

N-Sulfanilylcarbamid.

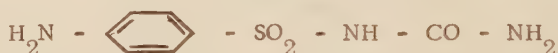
a) Sulfamethylthiodiazol mit der Formel



ist - jedoch nicht in Deutschland - als Urolucosil im Handel. Es soll hier lediglich kurz in seinen Haupteigenschaften erwähnt werden. Es ist nach 2 Stunden fast vollständig aus dem Darm resorbiert und bereits nach 6 - 7 Stunden total aus dem Blut ausgeschieden. Man findet dann 95 % dieser

eliminierten Menge in unverändertem Zustand, also als freies Sulfonamid im Urin. Die reine Substanz ist besser löslich als der Acetylanteil, innerhalb der ersten 24 Stunden werden nur 5 % des zugeführten Sulfonamids im Blut acetyliert, im Harn innerhalb von 48 Stunden weitere 5 %. Dieses Präparat wäre praktisch als das optimale harnspezifische Sulfonamid zu bezeichnen, vor allem da es ausserdem auch ein sehr breites antibakterielles Wirkungsspektrum besitzt. Vor allem ist es ausgesprochen coliwirksam. Wegen der schnellen Ausscheidung empfiehlt der Hersteller für den Erwachsenen eine Tagesdosis von 5mal 2 Tabletten á 100 mg. Damit wird pro dosi zwar eine relativ niedrige Sulfonamidmenge zugeführt. Als Ausgleich empfiehlt der Hersteller jedoch eine weitestmögliche Einschränkung der Trinkmenge, um den Harnspiegel kontinuierlich auf einer therapeutisch ausreichenden Höhe zu halten. Falls der Patient nachts urinieren muss, soll eine weitere Tablette genommen werden.

b) N-Sulfanilylcarbamid hat die Formel



und ist in der Bundesrepublik als Euvernil im Handel. Dieses ist - nach DOST - unter den in Deutschland bekannten Sulfonamiden das mit der schnellsten Ausscheidung über die Niere. Sein Clearance-Wert beträgt nach den verschiedenen Autoren 84 - 96 ccm/Min., und wenn man den Ausgangswert (Maximalblutspiegel) = 100 % setzt, dann sind hiervon bereits 12 Stunden nach Verabreichung des Präparates 95 % ausgeschieden. Dafür verantwortlich ist wohl in erster Linie die Tatsache, dass bei Euvernil die Sulfa-Gruppe mit einem physiologischen Substituenten, nämlich dem körpereigenen Harnstoff, substituiert ist.

Es ist ja bekannt, dass der im Organismus als Stoffwechselprodukt anfallende Harnstoff vom gesunden Patienten bis zu einer Grössenordnung von 30 g pro die - vom Fieberkranken sogar bis zur doppelten Menge - über die Niere eliminiert wird. Dieses Exkretionsorgan macht anscheinend keinen Unterschied in der Richtung, ob es sich um den tatsächlich im Organismus gebildeten oder aus einer chemischen Synthese resultierenden Harnstoff, um das reine Produkt oder - wie im Falle von Euvernil - um den Harnstoff als Substituenten einer Sulfa-Gruppe (Sulfa-Harnstoff) handelt. Aller Harnstoff wird in der Form, in der er

aus dem Blut angeboten wird, so schnell wie möglich über die Niere ausgeschieden. Das ist der Grund, weshalb Euvernil bereits nach kurzer Zeit im Harn nachweisbar ist.

Die Substitution mit dem Hamstoff ist ausserdem sicher auch für die immer wieder und von allen klinischen Untersuchern bestätigte hervorragende Magenverträglichkeit verantwortlich. Auch dafür, dass es - ausser einigen wenigen Fällen von Gruppenallergie gegen die Sulfa-Gruppe - nach der Anwendung von Euvernil, im Gegensatz zu den meisten anderen, heute verwendeten Sulfonamiden, nur ganz selten allergische Nebenreaktionen gegeben hat, ist dieser physiologische Substituent sicher mit verantwortlich.

Hinsichtlich seiner antibakteriellen Aktivität ist Euvernil den üblichen Sulfonamiden zumindest als gleichwertig zu betrachten. Von FRISK angestellte vergleichende in vitro-Versuche bestätigen diese Tatsache gegenüber dem Sulfa-Diazin, Sulfathiazol, Sulfadimethylpyrimidin und einigen anderen, therapeutisch heute häufig verwendeten Substanzen. Bei ganz genauer Analyse dieser Resultat muss man dem Sulfa-Hamstoff sogar eine gewisse Überlegenheit zugestehen. Das gilt aber nur für die in vitro-Versuche, die keinen Anspruch auf Gleichheit der Reaktion in vivo erheben können. Man muss jedoch die schnell ansteigenden Konzentrationen von Euvernil im Harn in Betracht ziehen und ausserdem die Tatsache berücksichtigen, dass der Sulfa-Hamstoff aufgrund seiner kurzen Verweildauer im Blut nur geringgradig acetyliert wird. Das bedeutet dann allerdings, dass Euvernil zum grössten Teil in aktiver, nicht acetylierter Form in den Urin kommt, und man wird einsehen müssen, dass diesem Sulfonamid für die Bekämpfung von Infekten der Hamwege eine Spitzenstellung zukommt.

Zwar unterscheidet man bei den Infekten der Hamwege deutlich zwischen Hohlraum- und Parenchyminfektionen. Erstere beschränkt sich meistens auf ein Oberflächengeschehen im Bereich der oberflächlichen Schleimhautschichten von Nierenbecken, Hamleiter, Harnblase oder Hamröhre und ist verständlicherweise vorwiegend vom Inhalt dieser Hohlräume aus, hier vom Harn her, also "urinogen", zu bekämpfen. Das ist mit Euvernil optimal möglich. Vielfach jedoch resultiert aus der ursprünglich reinen Hohlrauminfektion eine solche des Parenchyms oder zumindest eine Beteiligung desselben am Infektgeschehen. Dann muss ausser einem möglichst hohen Harnspiegel auch ein solcher in therapeutisch ausreichend

hoher Konzentration im Blut vorhanden sein. Nach den bisherigen Erkenntnissen war es jedoch nie gelungen, auch nur einigermaßen hohe Blutspiegel für längere Zeit im Blut aufrecht zu erhalten. HOHENDORF konnte erstmalig beweisen, dass mit der i. v. -Verabreichung von täglich 2mal 10 g Euvernil Blutspiegel von maximal 10 - 11 mg% beim Nierengesunden und von 17 - 22 mg% beim Nierenkranken, also einem Patienten mit meist verzögerter Ausscheidung, erreicht werden konnten. Bei diesen Gruppen bewegten sich die Harnspiegel in den ersten 8 Stunden post applicationem zwischen 400 und 700 mg%, einer Konzentration also, die ausreichen würde, um selbst eine Sulfonamid-Resistenz - theoretischer Wert hierfür 100 mg% - oder sogar eine solche gegen Antibiotika zu durchbrechen.

Von Euvernil gibt man - wieder als Ausdruck der Forderung des Herstellers zitiert - als Normdosis 3 x 2 Tabletten, womit bei "normaler", d.h. unkomplizierter Harnwegsinfektion - also im obigen Sinne der Aufteilung der "reinen Hohlrauminfektion" - in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gute Resultate erreicht worden seien.

Die Toxizität von Euvernil liegt mit 12,5 g/kg Versuchstier (peroral verabreicht) ungewöhnlich günstig. Diese Tatsache und die vorher bereits erwähnte gute Magenverträglichkeit ermöglichen eine weitaus höhere Dosierung ohne dass - auch beim Kinde und noch weniger beim Erwachsenen - gleich Unverträglichkeitserscheinungen irgenwelcher Art befürchtet werden müssen. PRAETORIUS beschrieb mehrere Fälle, in denen er bis zu 32 Tabletten pro die, 3 Tage hintereinander, verabreicht hat, ohne dass auch nur über die geringsten Beschwerden geklagt wurde. Blutbildveränderungen oder Gefäßschädigungen sind bisher nach der Euvernil-Medikation nie beschrieben worden.

Der Wirkungsbereich von Euvernil erstreckt sich, wie der der meisten Sulfonamide, auf die Vielzahl der grampositiven und gramnegativen Bakterien und Kokken, soweit sie allgemein als Sulfonamid-empfindlich bekannt sind. Infolge der schnellen Elimination aus dem Blut und als Folgerung der erwähnten pharmakologischen und physiologischen Eigenschaften ist jedoch bei der üblichen Dosierung auf eine nur vom Blut aus erreichbare Infektion kein Effekt zu erwarten.

Die Tablettenform enthält je 500 mg des reinen Produktes, der 10 %ige Saft die gleiche Substanz, während die 20 %ige Injektionsform (Ampullen zu 10 ccm) je 2 g des Natriumsalzes von Euvernil pro Ampulle enthält.

Die bei den bisher besprochenen Sulfonamiden vorgenommene Differenzierung zeigt eindeutig, dass man heute für eine optimale spezifische Sulfa-Therapie drei verschiedene Präparate-Gruppen benötigt. Man braucht sich lediglich vor Augen zu führen, was mit dem jeweiligen Produkt 12 Stunden nach der Verabreichung geschehen ist. Dann ist nämlich:

- ein darmspezifisches Sulfonamid noch zu 90% im Darm,
- ein Allround-Sulfonamid noch zu 90% im Blut und Gewebe,
- ein harnspezifisches Sulfonamid aber bereits zu 90% im Harn.

Verständlicherweise hat ein Chemotherapeutikum dort sein Wirkungsoptimum, wo es in höchster Konzentration vorhanden ist.

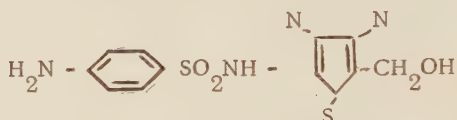
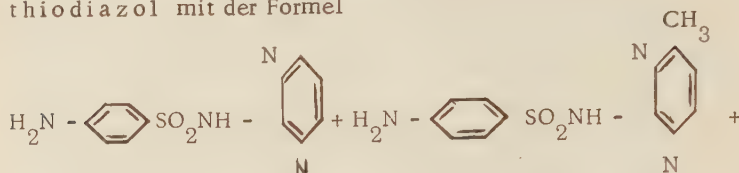
D) SULFONAMID-KOMBINATIONEN

Aus der Erkenntnis der verschiedenartigen Wirkung der einzelnen Sulfonamide heraus kam man auf den Gedanken, verschiedenartige, sich möglichst ergänzende Sulfa-Stoffe zu kombinieren. Man wollte damit einmal das Wirkungsspektrum der Einzelkomponenten verbreitern und zum anderen, infolge der verschiedenartigen Resorptions-, Verweil- und Ausscheidungsverhältnisse, die Einwirkungsdauer des neuen Kombinationspräparates verlängern. Zu beachten ist bei einer solchen Kombination natürlich, dass sich deren einzelne Komponenten auch hinsichtlich ihrer Löslichkeit und der Acetylierung möglichst ideal ergänzen. Das heisst also, die einzelnen Komponenten dieser Kombinationen sollen möglichst nicht das gleiche Wirkungsspektrum haben. Diese Forderung ist bei den in dieser Hinsicht sich weitgehend gleichenden Sulfonamiden jedoch schwer zu erfüllen. Sie sollen aber in ihrer Löslichkeit differieren und voneinander differierende Resorptions- und Ausscheidungsquoten haben. Das ist das sogenannte Sulfa-Additionsprinzip, das zu Präparaten führte, in denen zwei bzw. drei Sulfonamide, die sich in sinnvoller Weise ergänzen, kombiniert sind. Hierzu gehören die drei Hauptvertreter, und zwar

1. Sulfa-4-methylpyrimidin + Sulfa-4,6-dimethylpyrimidin,
2. Isopropoxy-benzoyl-p-aminobenzolsulfonamid + Sulfa-methylpyrimidin und als
3. Triple-Sulfonamid die Kombination von Sulfaaethylthiodiazol + Sulfamethylpyrimidin + Sulfapyrimidin.

Die Kombination von

- a) Sulfapyrimidin + Sulfamethylpyrimidin + Sulfaaethylthiodiazol mit der Formel



ist in Deutschland als Andal (Schering) im Handel. Es handelt sich dabei um die Kombination von drei sich ideal ergänzenden Sulfonamiden. Pyrimal brachte lang anhaltende, nicht besonders hohe Blutspiegel. Die Ausscheidung durch die Nieren geht langsamer vor sich als bei Sulfaaethylthiodiazol, aber schneller als bei Sulfamethylpyrimidin. Sulfapyrimidin diffundiert darüber hinaus auch ausgezeichnet in den Liquor, wo maximal 50 - 75 % des Blutspiegels gefunden werden. 20 - 35 % dieses Stoffes werden im Blut acetyliert, die Acetylverbindung ist besser löslich als der freie Anteil.

Die zweite Komponente, Sulfamethylpyrimidin, wird schneller resorbiert als Sulfapyrimidin, seine Blutspiegel liegen höher als die des eben genannten Produktes, es wird zu etwa 50 % in acetylierter Form ausgeschieden, jedoch auch sein acetylierter Anteil ist besser löslich als das unveränderte, freie Sulfonamid.

Das dritte Sulfonamid, Sulfaaethylthiodiazol, auch als Globucid bekannt, ist das Sulfonamid m. der schnellsten Resorption unter diesen Substanzen. Hiermit werden die höchsten Blutspiegel erzielt, die jedoch bereits nach kurzer Zeit wieder abfallen. Schon infolge der kurzen Verweildauer ist der Acetylierungsgrad hier sehr gering.

Dieses Triple-Sulfonamid bietet also gute Vorbedingungen für die optimale Chemotherapie mit Sulfonamiden. Schnelle, weniger rasche und ausgesprochen langsame Resorption, sowie gute, mittelmässige und

verzögerte Ausscheidung sorgen für die schnelle Erreichung hoher Blut- aber auch Hamspiegel. Die gute Löslichkeit - aber auch der acetylierten Anteile - lässt die Furcht vor Nebenwirkungen praktisch unbegründet erscheinen.

Das Kombinationsprodukt Andal erzielt drei Stunden nach der Verabreichung durchschnittliche Blutspiegel von 20 mg%, die innerhalb von 12 Stunden auf 14 mg% abfallen, nach 24 Stunden aber immerhin noch bei 8 mg% liegen. In 6 Tagen werden 70 - 80 % der verabreichten Menge ausgeschieden, der acetylierte Anteil liegt jedoch mit 30 - 37 % relativ hoch. Die D1 50 nach peroraler Verabreichung beträgt für das Kombinationsprodukt 10,9 g pro kg Ratte.

Für die Dosierung macht der Hersteller den folgenden, unter Berücksichtigung der drei Komponenten eigentlich recht hochgehaltenen Vorschlag: 6 g = 12 Tabletten am 1. Tag und an den folgenden Tagen je nach Schwere des Krankheitsbildes 4 - 6 g. Für Kinder sollen die Dosen entsprechend reduziert werden.

Als Wirkungsspektrum werden wie üblich die sulfonamidempfindlichen grampositiven und -negativen Keime angegeben, als Indikationen Infektionen mit diesen Keimen gleich welcher Lokalisation, also des Magen-Darm-Traktes, der Gallenblase, des Respirationstraktes, der ableitenden Harnwege sowie der Haut, im Bereich der Augen, Ohren und Nase.

Bei objektiver Beurteilung muss man jedoch auch hier zu dem Ergebnis kommen, dass es sich um die Kombination von zwei - nach den oben angestellten Betrachtungen als absolute all-round-Präparate zu betrachtender Sulfonamiden mit einem dritten handelt. Dessen Resorption wie Ausscheidung sind verzögert, und es soll so den Effekt seiner Komponenten in Richtung auf eine lange Verweildauer ergänzen. Die Spiegelwerte der Kombination im Blut sind ausreichend, die im Ham bleiben jedoch immer nur mittelmässig, soweit es sich um die freie Substanz, also den wirksamen Anteil der drei Wirkstoffe handelt.

Die bisherigen klinischen Berichte über die Anwendung dieses Kombinations-Präparates sprechen von ausserordentlich guter Allgemein- und Magenverträglichkeit, nur gelegentlicher Beeinflussung des allgemeinen Wohlbefindens in Form von Übelkeit oder Erbrechen und teilweise sogar von einer Steigerung des Appetits.

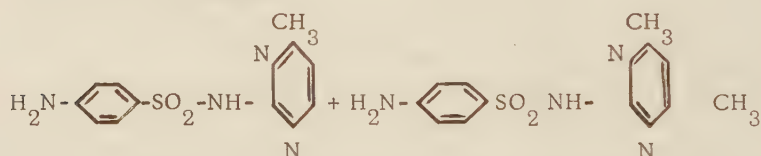
Andal ist in folgenden Darreichungsformen im Handel:

Tabletten mit je 500 mg,

einer 10 %igen Suspension sowie - auch hier in Form des Natriumsalzes in 20 %iger Injektionslösung.

Ganz allgemein ist auch bei diesem Präparat die Anwendung niedriger Dosen nicht empfehlenswert. Nach Angaben des Herstellers sollte an der alten Forderung nach dem Sulfonamidstoss festgehalten werden, jedoch muss die tägliche Verabreichung von 6 g oder 12 Tabletten zu einer magenmässigen Belastung des Patienten führen, der, bei einiger Intelligenz und Kenntnis der Depot-Sulfonamide, heute eine Verordnung eines stärker und besser wirkenden Präparates fordern wird. Für ihn stärker wirksam, weil er davon weniger Tabletten zu nehmen braucht.

- b) Sulfa-4-methylpyrimidin + Sulfa-4,6-dimethylpyrimidin mit der Formel



ist in der Bundesrepublik als Pluriseptal (Bayer) im Handel. Die Kombination hat beim in vitro-Test die Mehrzahl der verglichenen Sulfonamide (Sulfadiazin, Sulfamerazin, Sulfamethazin) an Aktivität deutlich übertroffen. Beide Komponenten gehören zu den Sulfonamidderivaten, die rasch resorbiert und nur allmählich ausgeschieden werden. Es können mit beiden Sulfonamiden die im Sinne des Additionsprinzips erwünschten, relativ lange anhaltenden Blutspiegel erzielt werden. Aus der Tatsache, dass sich bei der Sulfa-Addition nicht nur die Serumkonzentration, sondern auch die Löslichkeitsverhältnisse addieren, resultiert, dass sowohl das freie Sulfonamid, als auch der acetylierte Anteil den Harn nicht übersättigen. In den Nierentubuli fallen sie nicht aus, und somit ist die Gefahr einer Schädigung der feinsten Nierenwege durch Kristallbildung oder Ablagerung nicht so gross wie bei den Präparaten mit schlechten Löslichkeitswerten. So sind die beiden Komponenten des Pluriseptal für die Sulfa-Additionstherapie, sowohl vom chemotherapeutischen als auch vom Standpunkt der Verträglichkeit aus betrachtet, für die Therapie bakterieller Infektionen hervorragend gut geeignet.

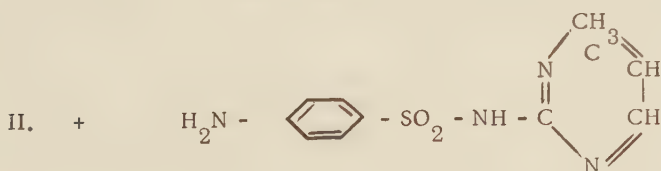
Das Wirkungsspektrum erstreckt sich wiederum auf fast alle grampositiven wie -negativen Bakterien und Kokken, eine Anzahl der darmpathogenen Keime sowie einige Viren (Lymphogranuloma inguinale, Trachom). Bei der Gonorrhoe ist die Anwendung von Pluriseptal bei Penicillin-Überempfindlichkeit angezeigt.

Die hohe Aktivität der Verbindung gegenüber einer Grosszahl pathogener Keime lässt schon infolge der relativ langsamen Ausscheidung und damit verlängerten Verweildauer im Blut bzw. in den Körperflüssigkeiten eine niedrigere Dosierung als bei dem erstgenannten Additionssulfonamid zu. Es werden für den Erwachsenen Tagesdosen von 2 - 3 g, also 4 - 6 Tabletten, für Kinder entsprechend weniger, als ausreichend angegeben, die möglichst gleichmässig über den Tag verteilt werden sollen. Der Hersteller empfiehlt, Pluriseptal nach den Mahlzeiten einzunehmen und ausserdem Wasser nachzutrinken. Das lässt auf eine zumindest nicht übermässig gute Magenverträglichkeit schliessen. Andererseits jedoch könnten diese genannten "Durchschnittsdosen" je nach Konstitution des Patienten, Schwere des Krankheitsbildes und Widerstandsfähigkeit der Keime ohne weiteres und vor allem ohne Gefahr des Eintretens toxischer Schädigungen erhöht bis verdoppelt werden.

Pluriseptal ist in

Tabletten zu 500 mg und als 10 %iger Saft im Handel.

- c) Isopropoxy-benzoyl-p-aminobenzolsulfonamid+Sulfamethylpyrimidin mit der Formel:



ist in Deutschland als Dosulfon (Geigy) im Handel. Seine beiden Kompo-

nenten sind im Harn im alkalischen wie im neutralen Milieu hervorragend gut löslich, so dass unter normaler Dosierung keine Alkalisierung notwendig wird und die Bildung von Konkrementen praktisch ausgeschlossen ist. Das erstgenannte Sulfonamid dieser Kombination wird rasch resorbiert und schnell eliminiert, während für das zweite sowohl hinsichtlich der Resorption als auch der Ausscheidung deutlich verlangsamte Werte gemessen wurden. Dadurch kommt es, selbst bei Berücksichtigung des Gesamtsulfonamides, bei der vom Hersteller empfohlenen niedrigen Dosierung zu einer schnell ansteigenden und nur langsam abfallenden Blutkonzentrationskurve.

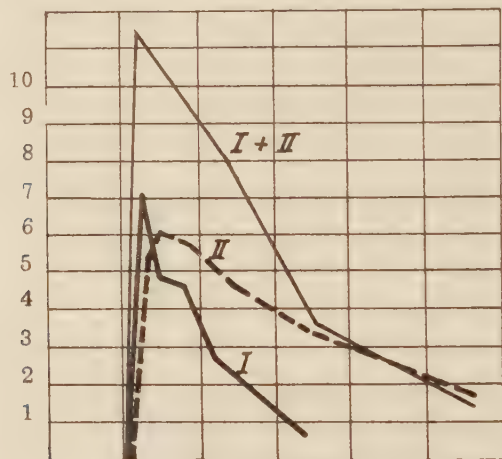


Abbildung 4

Hinsichtlich der antibakteriellen Aktivität hält sich Dosulfon mit den übrigen modernen Sulfa-Präparaten absolut die Waage, wie bakteriologische Tests an der Streptokokken- und Pneumokokken-Infektion der Maus erkennen liessen. Die Wirksamkeit erstreckt sich dabei auf alle, bereits bei den anderen Sulfonamiden aufgezählten, Sulfonamid-empfindlichen Erreger. Infolge der langen Verweildauer der einen Komponente sollen die Patienten mit Herz- und Nierenerkrankungen, speziell wenn sie zu Wasserretention neigen oder eine verzögerte Ausscheidung erken-

nen lassen, von der Behandlung mit Dosulfin ausgeschlossen werden. Auch die Kranken mit schweren Leberparenchymschäden und die, bei denen eine allgemeine Sulfonamid-Unverträglichkeit bekannt ist, sind für die Dosulfin-Medikation ungeeignet.

Als neuartig bei Dosulfin ist der Gehalt der Tablette von 750 mg Wirksubstanz - bisher 500 mg pro Tablette - was leicht zu Trugschlüssen Veranlassung geben kann, wenn es heisst, dass man am ersten Tage mit morgens 2, mittags und abends je 1 Tablette auskommt. Diese Menge entspricht nämlich wirkstoffmässig einer Gesamtmenge von 3 g, also der Normdosis auch der meisten anderen Sulfonamide.

In der Zwischenzeit hat die Klinik jedoch gezeigt, dass die für Dosulfin angegebenen Vorzüge nicht immer den klinischen Realitäten entsprechen. Man musste vielfach deutlich höher dosieren und dann oft unerwünschte Nebenerscheinungen, besonders hinsichtlich der Magenverträglichkeit, in Kauf nehmen.

Dosulfin ist im Handel in

Tabletten mit 750 mg und mit einem wirklich gut schmeckenden 10 %igen Saft.

Insgesamt erscheinen diese Additions-Sulfonamide heute bereits so gut wie überholt. Sie waren sicher auf dem Wege von den gut resorbierbaren und schwer ausgeschiedenen Allround- zu den modernen Depot-Sulfonamiden die erforderliche Zwischenstufe, haben aber gezeigt, dass selbst die verschiedenen Prinzipien der einzelnen Komponenten nicht zum "Idealsulfonamid" führen konnten.

Mit dem Erscheinen der Antibiotika auch auf dem deutschen pharmazeutischen Markt in den ersten Jahren nach dem 2. Weltkrieg schien es so, als sei damit die Sulfonamid-Ära beendet. Die inzwischen vielerorts und gegen viele dieser modernen "Importen" aus Amerika festgestellte und leider zunehmende Resistenz sowie die Erkenntnis immer neuer Nebenwirkungen jedoch brachte schliesslich eine Renaissance der Sulfonamide. Dadurch erschienen uns viele der alten Produkte in neuem Glanze, und die seinerzeit bereits bekannten Mängel der älteren Sulfa-Präparate bescherten uns für die Behandlung der Allgemein-Infektionen schliesslich die Depot-Sulfonamide.

IV. ANTIBIOTIKA - THEORETISCHER TEIL.

Es ist eigentlich einem Zufall zu verdanken, dass wir diese Stoffe - dem Namen nach sind sie gegen das Leben, im besonderen gegen das der Bakterien, gerichtet - überhaupt kennen. LOUIS PASTEUR kannte zwar bereits das Prinzip der Antibiose, nach dem ein bestimmter Organismus einen Stoff produzieren bzw. absondern kann, der das Wachstum anderer Organismen hemmt oder diese sogar abtötet.

- a) Ohne die Entdeckung von FLEMING, die er 1929 in seiner Arbeit

"On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium* with special reference to their use in the isolation of *bacterium influenzae*"

veröffentlichte, würden die heute verwendeten Antibiotika vielleicht noch unbekannt sein. Die rein zufällige Verunreinigung seiner mit Staphylokokken beimpften Kulturplatten mit einem Schimmelpilz aus der Gruppe von *Penicillium notatum* liess ihn erkennen, dass dieser Pilz die vorher deutlich abgegrenzten Staphylokokkenkolonien durchsichtig machte bzw. ganz auflöste. FLEMING machte auch bereits die absolut wichtige Beobachtung, dass der hier antibakteriell wirksame Stoff nicht an die Anwesenheit des lebenden "Produzenten-Organismus" gebunden ist, sondern dass das von dem Schimmelpilz abgesonderte Sekret, unabhängig von diesem, einen antibakteriellen Effekt besitzt.

- b) CLUTTENBUCK, LOVEL und RAISTRICK bearbeiteten diesen beim Wachstum des Schimmelpilzes entstandenen Wirkstoff chemisch, und durch die Arbeiten der sogenannten "Oxford-Gruppe" (CHAIN, FLOREY, GARDNER, HEATLY, JENNINGS, ABRAHAM und FLETCHER), die ihre Resultate 1940 - 1941 publizierten, wurde der Wirkstoff Penicillin bekannt.

Da in diese Zeit auch die ersten klinischen Versuche und therapeutischen Erfolge bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten des Menschen mit Penicillin fallen, kann das Jahr 1940 eigentlich als der Beginn der modernen Antibiotika-Ära gelten.

- c) Die ersten Produkte, die in diesen Jahren entstanden waren, die sogenannten wasserlöslichen Penicilline, waren Präparate, die gut resorbiert aber auch rasch ausgeschieden wurden. Die letztgenannte Tatsache war

der erste Grund dafür, dass der Nachteil der häufigen Injektion relativ bald Bestrebungen einsetzen liess, die zunächst täglich mehrmals erforderliche und für den Patienten nicht gerade angenehme Verabreichung durch eine einzige solche zu ersetzen.

Ausserdem waren die zunächst produzierten Antibiotika noch relativ toxisch, so dass auch aus diesem Grunde weitere Forschungen und Variationen der ursprünglichen antibiotischen Wirkstoffe erforderlich waren.

Weiterhin war auch die Tatsache, dass die einzelnen Antibiotika vielfach nur einen Teil der für den Menschen pathogenen Keime erfassten, Anreiz zu weiteren Entwicklungsarbeiten. Die Ergebnisse derselben beschernten uns die Vielzahl der heute bekannten Antibiotika von den Penicillinen und deren Varianten über das Streptomycin und Dihydrostreptomycin zu den verschiedenen Tetracyclinen und bis zu den aus den verschiedenen Pilzen gewonnenen Breitband-Antibiotika. Hinzu kommen die Kombinationsprodukte sowohl von Antibiotika untereinander als auch die Kombinationen mit den verschiedenen Sulfonamiden. Davon sind bis zum heutigen Tage wohl das therapeutische Optimum die sogenannten "Breitband- oder Breitspektrum-Antibiotika."

Schliesslich aber - und hier kommen wir auf einen Punkt, der auch heute noch absolutes Spitzenproblem der Therapie mit Antibiotika ist und es vielleicht immer bleiben wird - zeigte eine ganze Anzahl von Erregern eine mit der Zeit zunehmende Gewöhnung an diese Stoffe. Zwar sprachen sie zunächst auf das jeweilige Präparat ausgezeichnet an, sobald ein solches neues im Handel erschien. Bald aber bildeten sich entweder durch Unterdosierung oder falsche Indikationsstellung resistente Stämme heraus. Dadurch wurde dann der therapeutische Wert selbst eines anfangs gut wirksamen und entsprechend beurteilten Präparates bereits nach kurzer Zeit herabgesetzt.

Alle diese Gründe - und natürlich auch der Forscherdrang, der in den chemischen und bakteriologischen Laboratorien der ganzen Welt arbeitenden Wissenschaftler - führten zu immer weiteren neuen Erkenntnissen auf diesem Gebiet und damit von Seiten der pharmazeutischen Industrie zu antibiotisch wirksamen Neuentwicklungen. Immer neue Schimmelpilze wurden gefunden, deren Exkrete antibakteriell wirksam sind. Und wenn therapeutischer Wert und Wirksamkeit sowie die eventuellen Nebenwirkungen dieser Stoffe in einer tragbaren Relation zueinander standen, dann wurde unser Arzneimittelschatz jeweils durch ein

weiteres Antibiotikum bereichert.

- d) Das hatte zur Folge, dass die Zahl der Antibiotika heute praktisch kaum noch zu überblicken ist. Ich habe mir deshalb für den 2. Teil dieser Arbeit die Aufgabe gestellt, die wichtigsten der zur Zeit in Deutschland gebräuchlichen Handelspräparate - klassenmässig unterteilt - vorzustellen. Dabei kann auf eine absolute Vollständigkeit verständlicherweise kein Anspruch erhoben werden. Jedoch wurde die entsprechende Literatur der letzten Jahre ausgewertet und die Prospekte der Herstellerfirmen, die sich zum Teil auf diese Literatur berufen, durchgearbeitet, mit dem Ziel, bei den verschiedenen Antibiotika - möge es sich auch immer um Handelspräparate absolut gleicher Zusammensetzung in gleichen Konzentrationen handeln - die wichtigsten Warenzeichen-Namen aufzuführen. Dadurch war es möglich, Wert und Unwert sowie Wirkung und Nebenwirkung und die Unterschiede bei den einzelnen Antibiotika aufzuzeigen.

An dieser Stelle noch ein Wort zu den oben bereits erwähnten Kombinationsprodukten: Ähnlich wie bei den Sulfonamiden kann auch bei den Antibiotika eine vom therapeutischen Gesichtspunkt aus unterschwellige Dosis - von bakteriologischen Forderungen ganz zu schweigen - mehr Schaden anrichten als nützen. Daher sollen bei der späteren Besprechung der Kombinationspräparate nur solche Erzeugnisse Erwähnung finden, die sich - wieder vom Blickpunkt des Klinikers und des Bakteriologen aus - entweder bereits als zuverlässig wirksam bewährt haben oder - aufgrund des als ausreichend anzusehenden Wirkstoffgehaltes bzw. der kombinierten Einzelpräparate - theoretisch Aussicht haben, neue Aspekte in die Antibiotika-Therapie zu bringen.

Ich möchte hier weiter einen vielfach bestehenden Irrtum beseitigt wissen: die eigentliche "Erfindung" der Antibiotika geht auf den - später geadelten, inzwischen verstorbenen - Engländer Sir ALEXANDER FLEMING zurück. Die grosstechnische Auswertung und Ausbeutung haben sich die grossen amerikanischen Herstellerfirmen der pharmazeutischen Industrie patentmässig weitestgehend gesichert.

- e) Alles, was in Deutschland an Antibiotika im Handel ist, ist also auf den jeweiligen Patenten der Amerikaner aufgebaut. Wir, wie alle anderen europäischen Nationen, verwenden also ausschliesslich solche Präparate, die entweder in dem betreffenden Land mit amerikanischen Lizenzen hergestellt oder die direkt aus Amerika importiert sind. Die

patentrechtliche Situation auf diesem Gebiet ist derart abgesichert, dass kaum Aussicht besteht, dass wir in Deutschland in absehbarer Zeit zu einem eigenen Antibiotikum kommen werden. Das sollte jedoch auch kein entscheidender Faktor dafür sein, ob nun den - in Deutschland "erfundenen" - Sulfonamiden oder einem der "Import"-Penicilline, Streptomycin, Tetracyclin oder Chloramphenicol, der Vorzug gegeben wird. Die Ärzteschaft unserer Generation sollte sich glücklich schätzen, derartig intensiv antibakteriell wirksame Stoffe zur Verfügung zu haben, von denen unsere Väter kaum zu träumen gewagt haben.

- B
- a) Für die Wirkung der Antibiotika - bzw. für ihre theoretischen Aussichten im Hinblick auf die Wirksamkeit - gelten als Kriterien, ähnlich wie bei den Sulfonamiden, die Spiegel im Blut, in den verschiedenen Geweben, Körperflüssigkeiten, dem Inhalt der verschiedenen Hohlorgane, speziell im Urin. Demnach ist auch hier das Bestreben der Herstellerfirmen die Schaffung solcher Produkte, die lang anhaltende und relativ hohe Spiegelwerte in den einzelnen Körperregionen, -Organen und -Flüssigkeiten erwarten lassen. Im Gegensatz zu den Sulfonamiden jedoch unterliegen die Antibiotika während ihrer Verweildauer im menschlichen Organismus keiner derartig einschneidenden chemischen Veränderung, die, wie die Acetylierung der Sulfonamide, die Aktivität des betreffenden Produktes nachhaltig und ungünstig beeinflusst.
 - b) Sie bleiben im allgemeinen für die gesamte Zeit ihrer Anwesenheit im menschlichen Körper antibakteriell voll wirksam. Nur wenige chemische Prozesse oder im menschlichen Organismus produzierte Stoffe vermögen ihre Wirksamkeit einzuschränken oder gar aufzuheben.
 - c) Da für diese antibakterielle Aktivität jeweils eine bestimmte Konzentration unablässig erforderlich ist, sei an dieser Stelle noch einmal ausdrücklich betont, dass gewisse Antibiotika-enhaltende Zubereitungsformen von vornherein keine Aussichten auf einen therapeutischen Erfolg haben können. Der Begriff der unterschwelligen Dosis wurde bereits bei den Sulfonamiden erläutert. Derartig unterschwellige Antibiotika-Konzentrationen finden wir in einer Anzahl - besonders älterer - Penicillin-haltiger Dragees, Lutschbonbons, Kaugummis, Zahnpasten und leider auch Salben, Cremes oder Wundstreupulver. Die in diesen oft weit verbreiteten Präparaten enthaltenen Wirkstoffmengen reichen gerade dazu aus, die Erreger an den - in richtiger Dosierung für sie tödlichen - Wirkstoff langsam zu gewöhnen, die Keime gegen das betreffende, vorher

absolut antibakteriell wirkende Agens allmählich unempfindlich zu machen, also bewusst - oder besser leichtfertigerweise - eine Resistenz heranzuzüchten. Ich möchte jedoch nicht versäumen, darauf hinzuweisen, dass die modernen peroral zu verabreichenden Antibiotika, über die später noch zu sprechen sein wird, nicht in diese Kategorie fallen. Dennoch müssten Mittel und Wege gefunden werden, die Antibiotika in ihrem eigentlichen Anwendungsbereich zu belassen. Ihre antibakterielle Wirksamkeit ist ausreichend bekannt und in vitro erprobt. Sie hat sich in der Klinik in ungezählten Fällen therapeutisch bewährt und Millionen Menschen das Leben gerettet. Es hiesse doch wirklich freveln, wollte man nunmehr gestatten, diese hochwirksamen Stoffe derartig zu degradieren, indem man sie - oft bereits prophylaktisch und dann eben in unzureichender Dosis - gegen banale, leicht auch auf andere Weise und mit anderen Mitteln zu beherrschende Infektionen einsetzt.

C) PENICILLIN

Es wurde bereits erwähnt, dass die Auffindung dieses Stoffes auf FLEMING zurückgeht. Penicillin ist das Stoffwechselprodukt der in der Botanik als *Penicillium notatum* benannten Gruppe gewisser Schimmelpilze. Chemisch gesehen ist es eine organische Säure, die ausser Kohlenwasserstoff, Wasserstoff und Sauerstoff noch Stickstoff und Schwefel enthält. Ausgehend von dem Bau des eigentlichen Moleküls sind verschiedene chemische Variationen möglich.

a) Die bekanntesten Varianten sind:

- Penicillin G = Benzyl-Penicillin
- Penicillin F = 2-penthenyl-Penicillin
- Penicillin X = p-Hydroxybenzyl-Penicillin
- Penicillin K = Heptyl-Penicillin
- Penicillin V = Phenoxymethyl-Penicillin.

Von diesen haben besonders Penicillin G und V klinisch erhebliche Bedeutung erlangt, während Penicillin K nur in vitro wirksam ist.

b) Herstellung

Über die Herstellung von Penicillin kann an dieser Stelle ebenfalls nur kurz berichtet werden. Die rein chemische Synthese ist zwar gelungen, die Ausbeuten solcher Verfahren sind jedoch so gering, dass die industriemässige Herstellung weiterhin bei der sogenannten Biosynthese geblieben ist. In den letzten Jahren jedoch war eine erhebliche Steigerung

der Erträge aus den verschiedenen Verfahren möglich, weil man unter den Schimmelpilzen

- a) geeignete Auswahlzüchtungen treffen konnte,
- b) durch künstlich herbeigeführte Mutationen und
- c) eine Auswahl geeigneter Nährböden immer

bessere Resultate erzielte.

Bei der Herstellung selbst sind zwei Verfahren möglich.

- 1.) das Oberflächenverfahren,
- 2.) das submerse oder Tieftankverfahren.

Auf technische Einzelheiten derselben einzugehen ist nicht Sinn dieser Arbeit. Herausgestellt muss hier jedoch werden, dass die Gewinnung von Penicillin mit ganz erheblichen Schwierigkeiten verbunden ist. Eine einzige fremde Pilzspore oder ein einziger Luftkeim kann genügen, um einen ganzen Ansatz vollkommen zu zerstören. Absolute Sterilität in den Herstellungsräumen ist also wie nirgendwo anders unbedingte Voraussetzung.

c) Haltbarkeit und Inaktivierung

Nicht nur Fremdkeime, sondern auch Schwermetalle, besonders Kupfer, Blei, Zink und Kadmium zerstören bzw. inaktivieren Penicillin. Desgleichen ist ein stark alkalisches wie aber auch ein stark saures Milieu unbedingt zu vermeiden. Am beständigsten ist das Produkt bei einem pH-Wert zwischen 4,5 und 7,0.

Die ursprüngliche Meinung, dass Injektionsspritzen, in denen Metall verarbeitet ist (Rekordspritzen) das Penicillin ebenfalls zerstören würde, konnte bereits vor mehreren Jahren deutlich widerlegt werden (WORATZ). Penicillin G, das meist als kristallines Natriumsalz verwendet wird, ist in getrocknetem Zustand, also in der Form wie es als Trockensubstanz in den Handel gebracht wird, ausserordentlich stabil. Unter Luftabschluss erfährt dieses kristalline Pulver selbst bei Zimmertemperatur und bei jahrelanger Aufbewahrung keine Wirkungseinbusse. Unbeständiger dagegen ist die daraus zubereitete Injektionsflüssigkeit. Sie hält sich im Kühlschrank 1 Woche, bei Zimmertemperatur 24 Stunden und verliert bei grösserer Wärme innerhalb von 12 Stunden 50 % ihrer Wirksamkeit und mehr.

d) Reinheit und Standardisierung

Penicillin G und V sind die reinsten und therapeutisch am intensivsten wirksamen Präparate. Sie sind von Nebenprodukten weitestgehend befreit, die evtl. als Allergene wirken könnten. Auch sind alle anderen Penicilline, die in der Nährlösung als Absonderungen evtl. vorhandener weiterer Schimmelpilze enthalten sein könnten, sorgfältigst daraus entfernt. Beide Produkte haben gegenüber dem ursprünglich verwendeten amorphen Penicillin den Vorzug, weder Schmerz noch lokale Reizerscheinungen in der Injektionsstelle zu verursachen, was für die klinische Anwendung absolut wichtig ist.

Die Standardisierung erfolgt nach I.E. (Internationale Einheit), die der früheren O.E. (Oxford-Einheit) entspricht. Eine I.E. ist die Menge Penicillin, die, in 50 ccm Fleischbrühe gelöst, das Wachstum von *Staphylococcus aureus* gerade vollständig zu hemmen vermag. Danach enthält 1 mg des reinstmöglichen Penicillin G Natriumsalzes = 1,666 I.E.

e) Wirkungsweise

Es ist weitgehend von der jeweiligen Konzentration abhängig, ob die Wirkung von Penicillin als eine bakteriostatische bzw. bakterizide angesprochen werden kann. Unterschiede zu den Sulfonamiden bestehen vor allem in der Hinsicht, dass die p-Aminobenzoesäure, als das Bakterium-Vitamin, ohne das diese Mikroorganismen einfach nicht existieren und sich nicht vermehren können, die Wirkung von Penicillin nicht aufhebt, ja nicht einmal abschwächt. Penicillin blockiert jedoch im Bakterienorganismus gewisse Enzymsysteme. Ausserdem verhindert es - ebenfalls durch "austauschende Blockade" - die Ausnutzung einer Anzahl für das Wachstum und die Vermehrung der Bakterien wichtiger Nährstoffe. Einen Einfluss auf die bereits abgesonderten Bakterientoxine besitzt Penicillin dagegen nicht. Es ist für diese völlig ungiftig und kann die Wirkung derselben weder vermindern noch aufheben. Die Nucleinsäuren sollen - neueren Untersuchungen nach - die Penicillin-Wirkung bis zu einem bestimmten Grade aufheben können. Sie fördern zwar das Wachstum der Bakterien nicht, sind aber imstande, die bereits eingetretene Bakteriostase wieder rückgängig zu machen.

Für die verschiedenen menschlichen Gewebszellen und auch für die korpuskulären Bestandteile des Blutes ist Penicillin - jedenfalls soweit es die bisherigen Jahre der Anwendung überblicken lassen - absolut ungiftig. Es regt weder die Hämatopoese an, noch konnte bisher ein direk-

ter Zusammenhang mit der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nachgewiesen werden, die Penicillin weder beschleunigt noch verlangsamt.

f) Wirkungsspektrum

Das Wirkungsspektrum von Penicillin umfasst vorwiegend die grampositiven Kokken und Bakterien, gramnegative Kokken, Spirochaeten und Actinomyceten. Diese Tatsache zeigt von vorneherein Möglichkeiten wie Grenzen der Penicillin-Anwendung gleichermaßen auf. Sie lässt uns gleichzeitig den Fortschritt gegenüber den Sulfonamiden erkennen, wie sie - also bereits in der allerersten Epoche der Antibiotika-Ära - aufgrund der nicht ausreichend umfassenden Wirkung auf einen grösseren Sektor des gesamten Erregerspektrums den Anstoss zu weiteren Entwicklungen gegeben hat.

In vitro wie in vivo wurden als empfindlich erkannt:

Diplococcus pneumoniae	Neisseria gonorrhoeae
Streptococcus pyogenes	Actinomyces bovis
Staphylococcus aureus	Bacillus anthracis
Staphylococcus albus	Bacillus subtilis

sowie einige Clostridium- und Coryne-Bakterium-Arten. Nicht Penicillinempfindlich sind dagegen die Salmonellen und Shigellen, Pseudomonas aeruginosa (pyocyaneus), Proteus vulgaris, E. coli, die Monilien, Mykobakterien, Blastomyceten, Brucellen und Enterokokken, um nur die wichtigsten humanpathogenen Keime dieser Kategorie zu benennen.

g) Wirkungsintensität

Die bakteriostatische Wirksamkeit und Wirkungsintensität von Penicillin ist gegenüber Streptokokken und Staphylokokken eindeutig intensiver als die der Sulfonamide (ABRAHAM und FLOREY). Als therapeutisch wirksame Minimalkonzentration werden Blutspiegel gefordert, die oberhalb des Wertes von 0,03 I.E. pro ccm Serum liegen. Die Wirksamkeit ist - in vitro - nicht so sehr von der Keimeinsaat abhängig. Noch mehrere Millionen Streptokokken oder Staphylokokken pro ccm Nährboden werden von einer so geringen Penicillin-Konzentration wie 1:100.000 in ihrem Wachstum völlig gehemmt. Diese Eigenschaft nutzt man - in vivo - besonders bei der Behandlung eitriger Wunden aus. Eiweiss-Spaltprodukte, die infolge etwaiger Gewebszertrümmerung entstanden sind, die p-Aminobenzoesäure und vor allem auch Eiter, beeinflussen die Wirksamkeit von Penicillin nicht in ungünstigem Sinne. Das ist einer der vielen Unterschiede der Antibiotika gegenüber den Sulfonamiden.

Im Anfang der Antibiotika-Aera war Penicillin besonders oft dann ein segensreich wirkendes Präparat, wenn es sich um schwere und schwerste Infektionen mit solchen Keimen handelte, die aus einem der im Kapitel Sulfonamide beschriebenen Gründe gegen diese Verbindungen bereits resistent geworden waren. Das kam besonders bei der Behandlung der Gonorrhoe deutlich zum Ausdruck. Für die Therapie dieser venerischen Erkrankung stand Penicillin gerade in dem Augenblick zur Verfügung, als die meisten Gonokokken-Stämme fast vollständig unempfindlich gegen die Mehrzahl der damals bekannten Sulfonamide geworden waren, man diese Erkrankung chemotherapeutisch also kaum noch mit Erfolg angehen konnte und so auf die früheren physikalischen Behandlungsmethoden zurückzugreifen gezwungen war. Schlagartig konnte mit einer oder höchstens zwei Penicillin-Injektionen der Infekt innerhalb von 24 - 48 Stunden beseitigt werden, und so wie bei der Gonorrhoe war es bei vielen anderen Infektionen mit Penicillin-empfindlichen Keimen. Leider ist das in den folgenden Jahren aber bei vielen Mikroorganismen anders geworden. Sie haben sich - durch viele Passagen oder durch unerschwellige Dosen an das Penicillin gewöhnt, die anfangs so scharfe Waffe gegen wenigstens einen Teil der Mikroben ist im Laufe der Zeit stumpf, die Erreger gegen Penicillin resistent geworden. Mit einer Ausnahme jedoch: Während viele Stämme primär noch Penicillin-empfindlicher Keime gegen dieses Antibiotikum resistent wurden, gibt es heute - nach SCHÜRMANN - immer noch keinen Stamm der echten *Neisseria gonorrhoeae*, der auf Penicillin nicht anspricht.

h) Resistenzbildung, Penicillase.

Dagegen haben besonders die Staphylokokken eine immer mehr zunehmende Resistenzbildung gegen Penicillin erkennen lassen. Man muss dabei zwischen solchen Stämmen unterscheiden, die primär resistent sind, was praktisch eigentlich nie der Fall ist, und solchen, die durch Penicillase-Bildung Penicillin inaktivieren, also praktisch auch als unempfindlich zu gelten haben. Dieses Ferment wird vorwiegend von *E. coli*, aber eben auch von verschiedenen Staphylokokken gebildet. Da aber gerade die Staphylokokken mit Penicillin-Resistenz aus einem der beiden genannten Gründe heute nicht nur von den Patienten, sondern auch besonders häufig vom Pflege- oder dem übrigen Krankenhauspersonal, ja selbst durch Bettwäsche, Porzellan, die Toilette oder sogar Türklinken übertragen werden, ist die Forderung nach immer stärker wirkenden Produkten mit möglichst verbreitertem Wirkungsspektrum absolut berechtigt. Der sogenannte "Hospitalismus" ist das Geschehen, dass

ein zunächst bakterienfreier Patient in der Klinik eine Infektion mit - durch mehrfache Passage und wiederholte Behandlung - resistent gewordenen Keimen "verseucht" wird. Er ist eine heute nicht zu unterschätzende Gefahr, die darum so beachtenswert ist, weil es dadurch - z.B. nach einer Laparotomie unter primär sterilen Kautelen - zunächst zur Wundinfektion, zur Heilung per secundam und damit zu einer allmählichen Schwächung des Patienten kommen kann. Bei diesem nun von zwei Seiten (Operation und Sekundärinfektion) angegriffenen Kranken geht dann eine perorale Infektion - z.B. eine Pneumonie - deutlich leichter an. Da deren Erreger dann in den meisten Fällen resistent sind und die Abwehrschwäche des Patienten ein diese Situation weiterhin in negativem Sinne begünstigendes Moment ist, kann eine solche Komplikation schliesslich letal ausgehen. Selbst die hochwirksamen Breitbandantibiotika kommen hier oft zu spät, oder die Erreger sprechen auch auf sie nicht mehr an, weil sie auch gegen diese bereits eine Resistenz erworben haben.

Ganz allgemein gesehen aber hat unter den banalen Krankheitserregern die Resistenzbildung gegen Penicillin und die meisten Antibiotika heute noch nicht die Ausmasse angenommen wie etwa gegen die meisten der im ersten Kapitel dieser Arbeit angeführten Sulfonamide.

i) Kontraindikationen, Nebenwirkungen

Kontraindikationen für die Penicillin-Anwendung gibt es praktisch nicht. Nur wenn aus der Anamnese erkenntlich ist, dass bei dem betreffenden Patienten eine Überempfindlichkeit gegen Penicillin besteht, ist Vorsicht angezeigt. Man kann die Therapie dann mit fraktionierten Gaben versuchen, geht aber in solchen Fällen besser gleich auf ein anderes Antibiotikum über.

Nebenwirkungen sind ebenfalls äusserst selten. Allergische Reaktionen kommen bei 0,4 - 0,5 % aller mit Penicillin behandelten Patienten vor, werden aber bedeutend weniger beobachtet als zum Beispiel nach Gabe von Sulfonamiden. Sie sind ganz besonders selten geworden nach Einführung der reinen kristallinen Penicilline und Beseitigung der Verunreinigungen aus denselben.

Die allergischen Erscheinungen manifestieren sich auf verschiedene Weise, sie sind meist harmloser Natur, können aber auch - was Gott sei Dank selten ist - innerhalb von Sekunden oder Minuten zum Tode führen. Folgende Symptombilder sind bekannt:

1. Kontaktdermatitiden kommen vorwiegend bei der lokalen Anwendung von Penicillin-haltigen Salben und Pudern, aber auch bei peroraler Gabe von Tabletten, Dragees oder flüssigen Formen vor. Meist liegt in solchen Fällen eine Überempfindlichkeit gegen Penicillin oder einen anderen in der Zubereitung enthaltenen Stoff (Salbengrundlage, Puderbestandteile, Lösungsmittel) vor.
2. Schleimhautentzündungen sind möglich, und zwar als Stomatitis, Glossitis, Rhinitis und Schwellungen der Tracheal- oder Bronchialschleimhäute. Wir finden sie nach Anwendung von Penicillin-haltigen Inhalaten oder Aerosolen. Auch Reizvaginitis bzw. -vulvitis nach Anwendung penicillinhaltiger Vaginalstäbchen oder sonstiger Einlagen ist möglich.
3. Urtikarielle Erscheinungen in der Art der Serumkrankheit sind entweder lokale Reaktionen und dann auf den Injektionsort beschränkt oder sie können als Allgemeinerkrankung mit Erythem, Fieber, Übelkeit, allgemeiner Abgeschlagenheit, angioneurotischen Ödemen, Gelenkschwellungen, Kreislauf- und gastrointestinalen Störungen einhergehen.
4. Allergische Fieberreaktionen mit Anstieg der BSG können differentialdiagnostisch Schwierigkeiten bereiten. Man muss bei solchen Erscheinungen zumindest immer an ein Penicillin-bedingtes allergisches Geschehen denken und sie nicht nur als Folge der Infektion sehen.
5. Die allergischen Exantheme treten in den verschiedensten Formen auf, von dem kleinflächig makulösen bis zum konfluierenden papulopustulösen Exanthem sind sämtliche Zwischenformen beschrieben. Das Exanthem erscheint meist innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Injektion. Es artet nur ganz selten in die lebensbedrohliche Form der Dermatitis exfoliativa aus.
6. Die Periarteritis nodosa und der Lupus erythematodes disseminatus als Ausdrucksformen allergischen Geschehens sind sehr selten und kommen nur nach protrahierter Medikation von Penicillin - und auch Streptomycin - sowie Zubereitungen vor, die diese beiden Stoffe enthalten.
7. Zu parallergischen Reaktionen mit papulo-vesikulösen Eruptionen an den Fusssohlen und im Handteller kommt es gelegentlich bei Patienten

mit einer Hautpilz-Anamnese. Diese Reaktionen müssen als Sensibilisierungsvorgänge aufgefasst werden, und zwar in der Richtung, dass das Pilzprodukt Penicillin mit den für die Haut pathogenen Pilzen gemeinsame Allergene besitzt.

8. Der anaphylaktische Schock ist nach allen Applikationsformen von Penicillin möglich und auch bereits beschrieben. Meist haben die Patienten bereits früher auf eine Penicillin-Medikation heftiger als der Norm entsprechend reagiert, was aber anamnestisch eruiert werden muss. Höhe der Dosis und Penicillin-Typ haben auf das Auftreten dieser am meisten gefürchteten Nebenerscheinung keinen Einfluss. Die allgemein bekannten Symptome treten in der Mehrzahl der Fälle fast unmittelbar nach der Injektion, oft sogar unter derselben, auf, es kann jedoch auch noch Stunden danach zu einem plötzlichen Eintritt der Idiosynkrasie kommen. Für die Häufigkeit des Auftretens sind vor allem verantwortlich:

- a) eine individuelle Reaktionsbereitschaft zur Allergie überhaupt (Asthmatiker, Heuschnupfen- und Ekzem-Patienten),
- b) wiederholte Penicillin-Kuren (Männer sind eher prädisponiert als Frauen, Kinder reagieren auf wiederholte Kuren nur in den seltensten Fällen mit einer Allergie),
- c) Die lokalen Applikationsformen (nach Injektion oder oraler Verabreichung kommt es nur selten zum anaphylaktischen Schock),
- d) Der Penicillin-Typ (es gibt einige Penicilline, die eine anti-allergische Wirkung besitzen).

Der Tatsache entsprechend, dass der anaphylaktische Schock auch heute noch mit einer Mortalitätsquote von 20 - 30 % belastet ist, soll es nicht versäumt werden, an dieser Stelle wenigstens stichwortartig die Massnahmen zu seiner Bekämpfung in Erinnerung zu bringen. Sie bestehen in:

- a) sofortigem Absetzen des verwendeten Penicillins, Übergang auf ein Sulfonamid oder ein anderes Antibiotikum.

Wenn das aus irgend einem Grunde nicht möglich ist, gibt man

- b) Penicillin + Antihistaminikum; Penicillinsalze mit bekannter antiallergischer Wirkung; Penicillin + Adrenalin 0,2 - 0,3 ccm,

- c) 0,5 - 1 ccm Adrenalin (Suprareninlösung 1 : 1.000) subcutan, intramuskulär oder sogar intravenös, eine Massnahme, die bei nicht schnellstem Ansprechen nach 2 - 3 Minuten spätestens wiederholt werden muss. Euphyllin i. v. (10 ccm = 0,24 g). Sauerstoffbeatmung, Plasmainfusionen.
- d) Zur Bekämpfung des allergischen Geschehens Antihistaminika in kurzen Abständen.

Sollte das nicht ausreichen, so sind

- e) Gaben von Glucocorticosteroiden - evtl. i. v.-erforderlich, die sich vor allem bei Hauterscheinungen mit starkem Pruritus, bei Ödemen - vor allem bei beginnendem Lungenödem - oder bei stark schmerzhaften Gelenkschwellungen nicht umgehen lassen werden. Es muss jedoch dabei auf die Weiterbekämpfung der noch bestehenden Infektion geachtet werden.
9. Neurotoxische Erscheinungen gehören zu den absoluten Seltenheiten. Sie treten bei einer Allgemeinbehandlung mit Penicillin kaum auf, sondern meist bei intrathekalen oder - neuralen Gaben. Sie sind darüber hinaus absolut dosisabhängig und meist als Folge einer Überdosierung, aber auch schlechter Applikationstechnik anzusehen.
10. Weitere unerwünschte, aber nicht absolut ernst zu nehmende Nebenerscheinungen sind die Hemmung der Wundgranulation, die meist nach Überdosierung auftretende schwarze Haarzunge, die Menstruationsstörungen und Veränderungen im EKG.

Wenn man diese Nebenerscheinungen in Relation zu der eigentlichen Penicillinwirkung stellt, ergeben sich aus diesem Vergleich für die Praxis folgende Punkte, die unbedingt zu beachten sind:

- a) Jede nicht wirklich indizierte Behandlung mit einem Penicillin ist abzulehnen.
- b) Die rezeptfreie Angabe von Penicillin und dessen Zubereitungen in den Apotheken muss unbedingt verhindert werden.
- c) Zum Schutze des Patienten ist eine sorgfältige Anamnese zu erheben, die sich besonders mit einer evtl. früheren Penicillin-Behandlung zu befassen hat - auch wenn diese bereits Jahre zurückliegt - und die nach bestehenden oder abgelaufenen Pilzkrankungen zu fahnden hat.

- d) Die Lokalbehandlung ist wegen der Gefahr einer Sensibilisierung (20 %) möglichst zu vermeiden bzw. auf wirklich dringliche Fälle zu beschränken.

Zu Beginn der Antibiotika-Ära bestand noch eine gewisse Scheu vor dem direkten Kontakt des zur Injektion entnommenen gelösten Penicillin mit der Haut. Diese Furcht ist für die neuen und modernen Penicillin-Präparate meistens unbegründet. Diese sind, wie auch die später entwickelten und noch stärker wirksamen Antibiotika, absolut hautverträglich, wofür ja schliesslich auch die vielfache Anwendung der verschiedensten Zubereitungsformen in der Dermatologie spricht.

k) Anwendung und Anwendungsformen

Die Art der Anwendung ist von der Lokalisation der jeweiligen Erkrankung, die Häufigkeit der Gaben von der Intensität des Infektes und von der benutzten Zubereitungsform abhängig. Bei letzterer Frage richtet es sich vor allem danach, ob wässriges oder Depot-Penicillin verwendet wird. Die Injektion als solche ist vielfach schmerzhaft, die Mischung mit Novocain - oder wegen der reduzierten Allergiegefahr noch besser mit Procain - ist ratsam und wird heute vielfach ebenfalls bereits fabrikmässig durchgeführt. Die Injektion dieser Kombination muss jedoch sofort oder zumindest schnell nach der Zubereitung erfolgen, da es sonst zur Ausfällung des unlöslichen Novocainsalzes von Penicillin kommt.

Der oberste Grundsatz für die Penicillinbehandlung ist die schnellstmögliche Erzielung therapeutisch hoher Blutspiegel, die über möglichst lange Zeit aufrecht erhalten werden müssen, um so eine kontinuierliche Einwirkung auf die pathogenen Mikroorganismen ausüben zu können.

Das Natriumsalz des kristallinen Penicillin G in wässriger Lösung muss aus diesem Grunde in kürzeren Zeitabständen und ausreichender Dosis appliziert werden. Grössere Injektionsmengen als 3 ccm sind wegen der lokalen Schmerzhaftigkeit zu vermeiden. Als geringste Tagendosis gelten 240.000 I.E., als Durchschnittsmenge pro die 4 - 800.000 I.E., Maximaldosen von 2,4 Millionen I.E. sind verabreicht und - abgesehen von lokalem Dehnungsschmerz und Gewebsirritationen - vielfach ohne Beanstandungen von Seiten des Patienten vertragen worden.

Die Injektion sollte möglichst immer intramuskulär erfolgen. In verzweifelten Fällen und bei vitaler Indikation kann sie i. v. vorgenom-

men werden, doch kommt es dabei fast regelmässig zu mehr oder weniger heftigen Reizerscheinungen an der Venenwand und häufig zur Thrombenbildung.

Intrathekale Applikation (intralumbal, suboccipital) ist möglich, 1.000 I.E. pro ccm physiologischer Kochsalzlösung oder Liquor cerebrospinalis sind die optimale, 10.000 I.E. pro die die maximale hierfür zulässige Dosis. Höhere Dosen können Nebenwirkungen (vor allem Krämpfe) auslösen. Angezeigt ist zur Aufrechterhaltung kontinuierlicher Spiegel in der betreffenden Flüssigkeit eine parallel laufende häufig wiederholte i.m.-Medikation.

Die Inhalationsbehandlung ermöglicht die intrabronchiale oder -pulmonale Applikation von Penicillin. 200 - 600.000 I.E. werden dabei täglich per Aerosol verabreicht, am vorteilhaftesten 5 - 10.000 I.E. pro ccm des jeweils verwendeten Inhalates. Die Tröpfchengrösse sollte dabei 5 Millimikron nicht überschreiten, da grössere Tröpfchen nicht tief genug in die Verzweigungen des Bronchialbaumes bzw. in die Lungenbläschen hinabgelangen.

Zur Lokalbehandlung in Form der Umspritzung oder zur Injektion in das Zentrum von Furunkeln, Karbunkeln oder Abszessen stehen Ampullen mit geringerem Wirkstoffinhalt zur Verfügung (10.000 I.E.). Man löst dazu die Kristallsubstanz statt in Aqua bidest besser in 1-2 ccm Novocain 1 %, um die Schmerzhaftigkeit einer solchen Manipulation zu reduzieren. Wegen der möglichen Bildung unlöslicher Novocainsalze muss jedoch nach der Zubereitung sofort injiziert werden.

Zur Spülbehandlung bei Otitis, Sinusitis, Empyemen und infizierten Fisteln soll die Penicillin-Konzentration jeweils zwischen 5 und 10.000 I.E. pro ccm Spülflüssigkeit betragen. Die Spülung muss mehrmals täglich vorgenommen werden, wobei die maximal tolerierte Spülflüssigkeitsmenge möglichst lange am Ort der Infektion belassen werden soll. Der Nachteil der wässrigen Lösungen von Penicillin G, die gute Resorption und schnelle Eliminierung über die Nieren, die der längeren Aufrechterhaltung therapeutisch wirksamer Blut- und Gewebsspiegel entgegensteht, lässt auch für diese Anwendungsweise die wasserlösliche Zubereitung ungeeignet erscheinen.

100.000 I.E. wasserlösliches Penicillin G Natrium sind bereits nach wenigen Stunden im Blut nicht mehr nachzuweisen. Im Gewebe jedoch - besonders wenn dort eine Entzündung abläuft - behalten die Spiegel

deutlich länger therapeutisch wirksame Konzentrationen bei (UNGER). Die Ausscheidungsgeschwindigkeit von Penicillin ist weitgehend von der Nierenfunktion abhängig und bei einer Niereninsuffizienz verständlicherweise verlangsamt. Auch zwischen ambulant behandelten und bettlägerigen Patienten scheinen Unterschiede hinsichtlich der Ausscheidungsgeschwindigkeit zu bestehen: Bei letzteren bleiben die Penicillin-Blutspiegel deutlich länger in eutherapeutischen Konzentrationen.

- 1) Der Versuch, Depot-Penicillin durch eine reversible Blockierung der Nierenfunktion (Caronamid) zu schaffen, zeigte keine optimalen Produkte. Die Möglichkeit des irreversiblen und irreparablen Nierenschadens war zu gross. Durch die Entwicklung schwer löslicher Salze von Penicillin, die den physiologischen Verhältnissen eher entsprechen und ausserdem biologisch absolut aktiv sind, ist die Entwicklung dieser Depot-Präparate gelungen. Sie beherrschen heute unter den Penicillinen absolut das Feld.

Die Resorptionsverzögerung dieser schwer löslichen Penicillin-Salze ist sowohl von der Grösse der einzelnen Partikel als auch von der jeweils verwendeten Depot-Komponente (Öl, Aluminium-Monostearat) abhängig. Auch kann zusätzlich die "Nierengängigkeit" von Penicillin durch verschiedene Zusätze gehemmt werden. Das ist möglich durch:

Benemid (p-(di-n-propylsulfamyl)benzoesäure)

oder

Longacid (p-carboxy-benzolsulfo-di-n-butylamid).

Diese Stoffe hemmen die tubuläre Nierenausscheidung von Penicillin. Das Verfahren, auf diesem Wege Depot-Penicillin herzustellen, ist heute ungebräuchlich wegen der häufig auftretenden irreversiblen Nierenschäden. Vielmehr verwendet man heute an schwer löslichen Penicillin-Salzen folgende Stoffe:

DBAeD-Penicillin (Dibenzyl-äthylendiamindipenicillin G),

L-Ephenamin-Penicillin G (Methyl-diphenyl-hydroxy-äthylamin-Penicillin G),

Penicillin O (Allyl-Mercapto-methyl-Penicillin).

In der Hauptsache wird heute jedoch Procain-Penicillin - oder als Analogon Novocain-Penicillin, das aber bedeutend eher allergische Erscheinungen macht, - verwendet. Die folgende Übersicht soll aufzeigen,

welche Blutspiegel mit den verschiedenen Produkten, vor allem der Kombination von wasserlöslichem und Depot-Penicillin, erreichbar sind. Zum Vergleich sind zunächst die Blutspiegel der Natrium-, Kalium- bzw. Calcium-Salze des Penicillin G aufgeführt, also der "Nicht-Depot-Penicilline." Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass für einen

"ausreichenden Blutspiegel" = 0,03 I.E.

für einen

"optimalen Blutspiegel" = 0,2 I.E.

pro ccm Serum gefordert werden.

Nach parenteraler (i. m.) Verabreichung von 1 x 300.000 E Penicillin pro die erreicht man Spiegelwerte, die für eine bestimmte Zeit als optimal und dann eine Zeit lang als ausreichend gelten können.

Eine Übersicht hierüber ergibt die folgende Tabelle:

Präparat	Blutspiegel		Eigenschaften
	optimal	ausreichend	
1. Penicillin G Natrium-, Kalium, Calcium-Salz	- 3 Std.	- 4 Std.	1. schnelle Serumspiegel- Spitzen, 2. geeignet für lokale Anwendung.
2. Procain-Penicillin (75%) + Penicillin G (25%)	9-14 Std.	14-24 Std.	geeignet zur Einleitung der Penicillin-Therapie, rascher, hoher Initial- Blutspiegel, Depot-Effekt über 16-24 Std.
3. Procain-Penicillin in wässriger Sus- pension	10-16 Std.	16-26 Std.	günstige Depot-Wirkung, Optimum für die Weiter- führung der Penicillin- Therapie.
4. Procain-Penicillin in öligiger Suspension	6-12 Std.	24-36 Std.	niedrige Serum-Konzen- tration, ungeeignet für

Präparat	Blutspiegel optimal ausreichend	Eigenschaften
5. Procain-Penicillin oleosum + 2% Alu- minium-Monestearat	6-12 Std. 48-96 Std.	Allgemeinfektionen, optimal für die Venerologie. wie 4., optimaler Depot- Effekt, geeignet für Dauertherapie.

Damit sind von Penicillin ganz allgemein Entwicklung, Wirkung und Wirkungsspektrum, Typen, Vor- und Nachteile sowie die möglichen Nebenwirkungen und auch deren Bekämpfung angedeutet.

Entscheidend für Höhe und Dauer der Penicillin-Gabe sind:

1. Die speziellen Krankheitsverhältnisse, d. h. Art und Schwere der Infektion, Lokalisation des Infektherdes, Empfindlichkeit der Erreger, Intensität der Symptome und des gesamten klinischen Verlaufs.
2. Die Art des verwendeten Penicillin-Präparates (Depot- oder wasserlösliches Penicillin).
3. Die bei dem einzelnen Patienten unterschiedlichen Resorptions- bzw. Ausscheidungsverhältnisse, die direkt einen Einfluss auf den zu erzielenden Blutspiegel und damit indirekt auf die Spiegel in den einzelnen Geweben, Gewebsflüssigkeiten oder Hohlorganen ausüben.

Beim Säugling tritt Penicillin nur in geringem Umfange in die extravasalen Räume über. Es werden dort also nur geringe Gewebskonzentrationen erreicht. Das hat zur Folge, dass man beim Säugling ungleich höher dosieren muss als beim Erwachsenen, bei dem bei gleichen Serumkonzentrationen eine etwa 4 - 5 mal höhere Gewebskonzentration die Folge ist.

Für die Dosierung bei oraler bzw. parenteraler Verabreichung gelten folgende grobe Richtlinien, die jedoch bei einzelnen Krankheiten nicht berücksichtigt werden können, da hier spezielle Verhältnisse herrschen, die dementsprechend aussergewöhnliche Dosen erfordern (Endocarditis

lenta, Meningitis, Lues).

m) Dosierung von Penicillin bei oraler Gabe

- a) Der Erwachsene erhält durchschnittlich Dosen, die zwischen 400.000 und 2 Millionen I.E. liegen, dabei gibt man als Einzeldosis 100 - 200.000 E, initial 250 - 500.000. Die minimale Tagesdosis liegt zwischen 4 - 800.000, die optimale bei 1 - 2 Millionen I.E.
- b) Kinder von 3 - 6 Jahren erhalten als durchschnittliche Tagesdosis 3 - 400.000 I.E., die Anfangsdosis liegt bei 1 - 200.000, die Einzeldosis (bei 3stündlichem Intervall) zwischen 50 und 75.000 I.E. Für Kinder von 1 - 3 Jahren liegt die Durchschnittsdosis bei 2 - 300.000 I.E. pro die, die Anfangsdosis bei 100.000 und die Einzeldosis im 3stündlichen Intervall zwischen 30 und 50.000 I.E. Säuglinge zwischen dem 3. und 6. Monat erhalten pro die 2 - 280.000 I.E., wobei als Anfangsdosis 50.000 und als Einzeldosis zwischen 30 und 50.000 I.E. gewählt werden sollen.

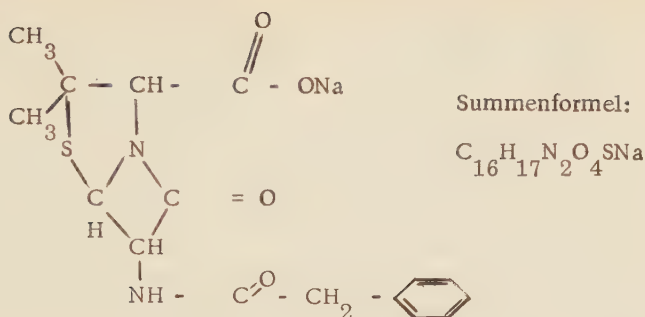
Dosierung für die parenterale Anwendung

- a) Für einen Erwachsenen liegt die Minimaldosis bei 2 - 300.000, die Optimaldosis bei 400 - 800.000 und die Maximaldosis bei 1 - 2 Millionen E.
- b) Beim Kind zwischen 3 und 6 Jahren gibt man 200.000, zwischen 6 und 12 Jahren 2 - 300.000, Säuglinge erhalten 100 - 200.000 I.E. pro die.

Dabei richtet sich die Frequenz der Verabreichung danach, ob Penicillin G oder ein Depot-Penicillin verwendet wird.

Es wurde bereits erwähnt, dass heute, vor allem 2 Penicillin-Typen in der Therapie eine Rolle spielen. Das sind einmal Penicillin G und zum anderen Penicillin V. Mit diesen beiden "Grundstoffen" variieren die Antibiotika-Hersteller in verschiedenster Weise. Im folgenden soll unter nochmaligem kurzen Hinweis auf die wichtigsten Daten und Einzelheiten ein Überblick über die zur Zeit in der Bundesrepublik Deutschland verwendeten Handelspräparate gegeben werden:

Das leicht resorbierbare Penicillin G, das vorwiegend in Form seines Natrium-, Kalium- oder Calcium-Salzes verwendet wird, - es wird wegen seiner guten Löslichkeit auch als "wasserlösliches" Penicillin bezeichnet - hat die Strukturformel:



Infolge seiner guten und schnellen Resorption und der dadurch bedingten raschen Elimination aus dem Blut muss die Verabreichung zur Aufrechterhaltung eines therapeutisch ausreichenden Blutspiegels und Wahrung der eutherapeutischen Kontinuität der Wirkung in etwa gleichen Zeitabständen erfolgen. Das bedingt für den Patienten eine gehäufte psychologische Beanspruchung durch die Injektion und den dadurch bedingten lokalen Schmerz. Selbst die Zugabe von Novocain oder Procain als Anaesthetikum hat in dieser Richtung keine Abhilfe schaffen können, da der durch die Injektionsmenge verursachte Dehnungsschmerz und auch die geringe Affinität von Penicillin zum Gewebe fast regelmässig zu lokalen Sensationen führen. Die bekanntesten Handelspräparate in der Bundesrepublik sind untereinander wohl nur dem Namen nach verschieden. Hinsichtlich der Häufigkeit des verwendeten Salzes liegt das Natriumsalz des Penicillin G, wohl infolge seiner noch relativ guten Affinität zum Gewebe, eindeutig an der Spitze. Die Handelspackungen enthalten zum Teil eine fertig zubereitete Injektionslösung, nur selten noch wird das Penicillin in kristallinem Zustand mit gleichzeitig beigegebener Ampulle Lösungsmittel in den Handel gebracht.

n) Wichtigste Präparate in der Bundesrepublik sind:

Penicillin "ASID"	"Asid-Werke", Berlin,
Penicillin "Bayer"	Bayer, Leverkusen,
Penicillin G soluble "Göttingen"	Penicillin-Gesellschaft, Göttingen,
Penicillin "Grünenthal"	Chemiewerke Grünenthal, Stolberg,
Penicillin "Hoechst"	Farbwerke Hoechst, Frankfurt,

Penicillin "Bastian"	Bastian-Werk, München,
Penicillin "Schering"	Schering, Berlin,
Rocillin	OWG-Chemie, Kiel.

Häufiger sind jedoch die Kombinationspräparate, die eine Mischung des schwerlöslichen Procain- oder Novocainsalzes von Penicillin G mit seinem leicht löslichen Natrium-, Kalium- oder Calcium-Salz - meist in einer Kombination von 3 : 1 - enthalten. Diese Produkte haben den Vorteil, dass der leicht lösliche Anteil kurzfristig therapeutisch ausreichende Blutspiegel bewirkt, die von dem Depot aus mit dem schwerresorbierbaren Anteil laufend "aufgefüllt", gleichzeitig auf eutherapeutischer Höhe gehalten werden können. Warenzeichennamen, Zusammensetzung und Hersteller dieser Präparate werden im folgenden aufgezählt, wobei absichtlich eine Beschränkung auf die namhaftesten Hersteller und deren Produkte auferlegt werden soll. Auch hier ist sowohl die injektionsfertige Lösung ampulliert im Handel, wie auch die in Flaschen abgefüllte kristalline Trockensubstanz + gleichzeitig mitgelieferter Ampulle Lösungsmittel (meist Aqua bidest). Konzentrationsmäßig liegt die kleinste Einheit für den Erwachsenen bei 400.000 I.E., zum Teil sind auch Ampullen mit 200.000 I.E. für Kinder im Handel, auch gibt es vor einigen Firmen Ampullen mit 500.000, 800.000 und 1.000.000 E. Hier zusammengestellt die wichtigsten Handelspräparate, ihre Zusammensetzung sowie die Hersteller:

Aquacillin comp.	75 % krist. Procain-Penicillin G
	25 % gepuff. krist. Penicillin G, K.

(Hersteller: Bayer, Leverkusen)

Citocillin	75 % Oxypocain-Penicillin
	25 % Penicillin G Na.

(Hersteller: Chemie Grünenthal, Stolberg)

Depotcillin A	75 % Procain-Penicillin G
(Aquosum)	25 % krist. Penicillin G Na.

(Hersteller: Chemie Grünenthal, Stolberg)

Dieses Präparat gibt es in einer Spezialpackung als Depotcillin 0 mit 1,2 Millionen E, mit Aluminium-Monostearat in öliger Suspension für die Lues-Behandlung

- Depot-Penicillin "Göttingen" 85 % Procain-Penicillin G
15 % krist. Penicillin G Na.
(Hersteller: Penicillin-Gesellschaft, Göttingen)
- Hydracillin 75 % krist. Procain-Penicillin G
25 % krist. Penicillin G Na.
(Hersteller: Penicillin-Gesellschaft, Göttingen)
- Novocillin krist. Procain-Penicillin G
(Hersteller: Robisch, München)
- Novocillin B 75 % krist. Procain-Penicillin G
25 % krist. Penicillin G Na.
(Hersteller: Robisch, München)
- Novocillin oleosum Procain-Penicillin G in
öliger Suspension
(Hersteller: Robisch, München)
- N-Pc "aqu" 75 % Novocain-Penicillin
25 % Penicillin G Na.
(Farbwerke Hoechst, Frankfurt)
- N-Pc "ol" dasselbe in öliger Lösung
(Hersteller: Farbwerke Hoechst, Frankfurt)
- N-Pc "susp" dasselbe in wässriger Suspension
(Hersteller: Farbwerke Hoechst, Frankfurt)
- Omnacillin Novocain-Penicillin G in
konzentrierter Omnadin-Lösung
(Hersteller: Farbwerke Hoechst, Frankfurt)
- Praepacillin Procain-Penicillin G in
wässriger Suspension
(Hersteller: Chemie Grünenthal, Stolberg)
- Solucillin Procain-Penicillin G in
wässriger Suspension
(Hersteller: Bayer, Leverkusen)

Penicillin G und seine Natrium-, Kalium- und Calcium-Salze sowie auch seine Depot-Form sind, neben der Darreichungsmöglichkeit als Injektion, ausserdem auch in einer Anzahl von Präparaten für die lokale und orale

Anwendung auf dem Markt, die heute kaum noch zu übersehen ist. Abgesehen von den - oben bereits erwähnten und infolge ihrer Unterdosierung abgelehnten - Kaugummis, Zahnpasten und Lutschtabletten seien hier als therapeutisch von Bedeutung erwähnt:

a) für die orale Therapie

Oricillin 50	Procain-Penicillin G
	50.000 E pro Tablette

(Hersteller: Chemie Grünenthal, Stolberg)

Penicillin-Tabletten	Penicillin G Na
Hoechst	50.000 E pro Tablette

(Hersteller: Farbwerke Hoechst, Frankfurt)

Nicht zu befürworten sind für die orale Therapie die Novocillin- Mundtabletten, die mit einer Menge von 2.000 E Penicillin G K. pro Tablette selbst bei der vorgeschlagenen Menge von bis zu 10 Tabletten pro die eine absolut unerschwellige und daher gefährliche "Therapie" bedeuten.

b) für die Vaginalbehandlung stehen 2 Produkte zur Verfügung;

Vagicillin	Penicillin G Na
	1.500 I.E. je Ovulum

Vagicillin comp.	ein sogenanntes 2-Stufen-Fluorspezifikum
------------------	--

Die Kombinationspackung enthält:

- 1.) Vagicillin-Ovula,
- 2.) Suppositorien mit Stilboestrol und Cholinstearat und ermöglicht so einen 2fachen Angriff auf die Ursachen des Fluor vaginalis.
(Hersteller: OWG-Chemie, Kiel).

c) für die Inhalation gibt es drei Penicillin-haltige Präparate:

Aerosolat-Penicillin	Penicillin G + Lösungsmittel,
	500.000 E in 10 ccm

(Hersteller: Wachter & Gross, Bad Ems)

Inhatrat-Penicillin G Na.	ölige Suspension von Penicillin G Na.
	100.000 E in 2 ccm

(Hersteller: Dembach-Roussel, Koblenz)

Inspiroil-Penicillin	400.000 Penicillin G Na.
Inhalat	in 8 ccm Lösungsmittel

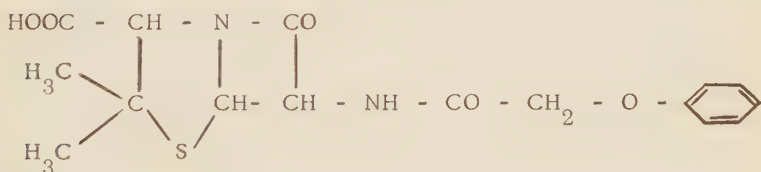
(Hersteller: Lyssia-Werke, Wiesbaden)

Daneben sind als weitere lokale Anwendungsformen Salben in der verschiedensten Konzentration im Handel, die als Haut-, Nasen- und Augen-Salben deklariert werden. Weiterhin gibt es Pastillen mit 2.000 E Penicillin G und Trypsin zur Herstellung von Lösungen für die antiseptische Behandlung und gleichzeitig fermentative Säuberung von Wundflächen (Leukocillase-Pastillen, Penicillin-Gesellschaft, Göttingen). Augentropfen, Wundpuder, Schnupfensalben, Mundtabletten, Gurgelsalz und Kautabletten - um nur einige der verschiedenen Bezeichnungen zu erwähnen - vervollständigen das Sortiment Penicillin-haltiger Therapeutika, deren schliesslicher Effekt nicht immer vorausgesagt werden kann.

o) Penicillin V

spielt vor allem bei den Penicillinen, die peroral verabreicht werden, eine entscheidende Rolle. Man hat nämlich erkannt, dass das Kaliumsalz des Penicillin V schneller resorbiert wird als Penicillin G und seine Salze, während die freie Säure des Penicillin V im Blut eine länger andauernde Wirkung im Sinne eines Depot-Effektes entfalten kann. Ausserdem besitzt die freie Säure eine grössere Säurestabilität, so dass sie im Magen nur einer geringgradigen Zerstörung durch die Magen HCl unterworfen ist.

Penicillin V hat folgende Strukturformel:



WELCH und Mitarbeiter haben die geringe Toxizität von Penicillin V bestätigt. WRIGHT und Mitarbeiter unterstrichen die langanhaltenden Blutspiegelwerte der freien Säure. Sie stellten auch fest, dass Penicillin V in Form seines Kalium-Salzes zweifellos eine bessere Löslichkeit besitzt als das entsprechende Analogon von Penicillin G, worauf die gute Resorption des ersteren zurückgeführt werden muss. Auch die Ausscheidung von Penicillin V über die Nieren geht äusserst schnell vor sich. Nach einmaliger Verabreichung von 400.000 E Penicillin V Kalium konnten - bei den einzelnen Versuchspersonen natürlich mit individuellen Unterschieden - Ausscheidungswerte zwischen 12,9 und 70,6 % gemessen werden.

Die bakteriologischen Untersuchungen erbrachten den Beweis dafür, dass Penicillin V gegenüber *Staphylococcus aureus haemolyticus* etwa 1 1/2 mal wirksamer ist als Penicillin G. Die meisten anderen als Penicillin-empfindlich bekannten Keimarten dagegen sprechen in gleicher Intensität auf Penicillin V an, und bei einigen Coli-Stämmen wirkt Penicillin V deutlich schwächer als Penicillin G. Beachtet werden muss darüber hinaus, dass V gegenüber der Penicillinase eine deutlich höhere Empfindlichkeit besitzt als G. Da dieses Bakterienenzym vor allem in den unteren, mit Coli besiedelten Darmabschnitten zu finden ist, Penicillin V aber bereits im oberen Dünndarm weitestgehend resorbiert wird, wirkt sich die erhöhte Empfindlichkeit von Penicillin V eher im Sinne einer Steigerung der Verträglichkeit dieser Form aus und nicht etwa in Richtung einer verminderten Resorption oder Wirkung.

Die perorale Penicillin-Therapie ist - verständlicherweise - mit weit weniger Nebenwirkungen belastet als die parenterale Medikation. Die Verträglichkeit für die gebräuchlichen peroral verabreichbaren Zubereitungen kann allgemein als gut bezeichnet werden. Man sollte aber bei nachweislicher Überempfindlichkeit gegen Penicillin G auch von der Anwendung des im Bau im übrigen weitestgehend ähnlichen Penicillin V absehen, um auf diese Weise Überempfindlichkeitsreaktionen von vornherein auszuschliessen.

Zwei Produkte spielen in der Bundesrepublik eine entscheidende Rolle, es sind dieses:

Oratren 200	200.000 I.E. Penicillin V-
	Kalium pro Tablette

(Hersteller: Bayer, Leverkusen)

Oricillin	100.000 I.E. Penicillin V-
	Kalium pro Kapsel

(Chemie Grünenthal, Stolberg)

Auch die klinischen Erfahrungen mit diesen Präparaten zeigen, dass die Sensibilisierungsgefahr nach oraler Verabreichung von Penicillin V deutlich geringer ist als zum Beispiel nach einer i.m.-Injektion. Und selbst wenn es einmal zu Überempfindlichkeitserscheinungen kommt, so lassen sich diese - vorausgesetzt, dass sie richtig und rechtzeitig genug erkannt werden - mit den bekannten Antihistaminika bedeutend leichter beherrschen als die gleichen Seiteneffekte, wenn sie nach parenteraler Verabreichung von Penicillin aufgetreten waren.

Die nach Penicillin G oft beobachteten Veränderungen der physiologischen Darmflora und die daraus resultierenden Durchfälle sind nach kurzfristiger Penicillin V-Medikation in der gebräuchlichen Dosierung unbekannt. Auch nach länger dauernder und höher dosierter Gabe treten sie seltener auf als nach Penicillin G. Diese Tatsache lässt sich mit Sicherheit daraus erklären, dass Penicillin V in der Darmregion, die mit *E. coli* besiedelt ist, in wesentlich schwächerer Konzentration auftritt als G. Andererseits fällt Penicillin V in den unteren Darmabschnitten der Zerstörung durch die durch *Coli* produzierte Penicillinase wesentlich leichter anheim. Beides ist jedoch nur in beschränktem Umfange der Fall, da Penicillin V ja, wie bereits vorher betont, bereits in den oberen Darmabschnitten gut resorbiert wird.

Die Tatsache der unterschiedlichen Resorption der freien Säure bzw. des Kaliumsalzes von Penicillin V macht es verständlich, dass man beide Formen als Kombinationspräparat verabreicht. Einmal will man dadurch einen schnell ansteigenden (Kaliumsalz), und zum anderen einen lang anhaltenden Blutspiegel (freie Säure) erhalten. Kombinationen mit Novocain oder Procain zur Verlängerung der Verweildauer im Blut sind dann aus Gründen der Aufrechterhaltung des Blutspiegels nicht mehr erforderlich. Die Idiosynkrasie gegen eines dieser beiden Anaesthetika ist daher für die orale Anwendung von Penicillin V keine Gegenindikation.

Gelegentlich wurde von einigen Autoren behauptet, dass nur etwa 10 - 25 % der zugeführten Penicillin V-Mengen resorbiert würden. Der Grossteil würde der Zerstörung durch die Magensäure anheimfallen. GARROD konnte jedoch auch bei Achylikern keine höheren Durchschnittswerte für die Blutspiegel finden.

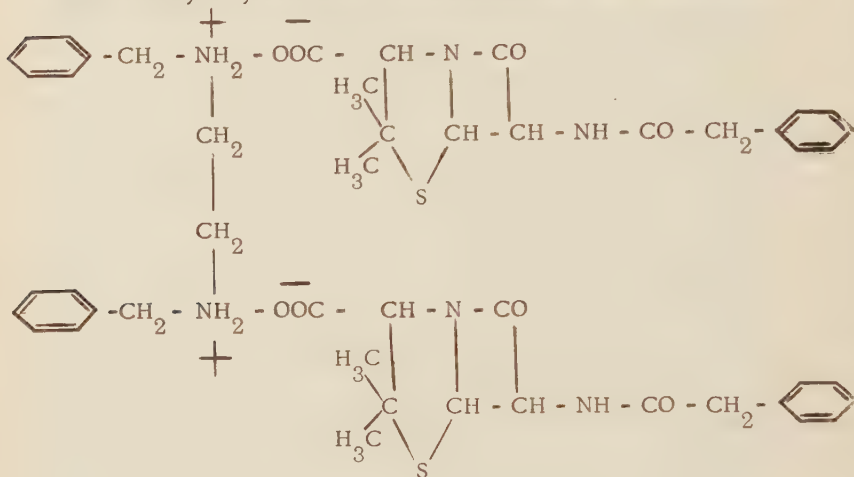
Die Resorption erfolgt vorwiegend im unteren Duodenum bzw. im Jejunum. Selbst wenn Penicillin V auf leeren Magen gegeben wird, also direkt und unmittelbar mit der Magen HCl in Kontakt kommt, sind die Werte für den resorbierten Anteil durchaus zufriedenstellend und therapeutisch ausreichend.

Beim Säugling sind die Verhältnisse noch anders: Dieser besitzt ja nur eine geringe Menge Magensäure und die unteren Dickdarmabschnitte sind noch nicht mit *Coli* besiedelt. So kann das Penicillin V weder im Magen zerstört werden, noch unterliegt es infolge der fehlenden Penicillinase in den unteren Darmabschnitten einer Inaktivierung.

Hinsichtlich des Wirkungsspektrums bestehen weder zwischen Penicillin V und G noch zwischen den in den folgenden Abschnitten genannten Penicillin-Arten grundlegende Unterschiede.

p) DBA eD - Penicillin

Dieses Dibenzyläthylendiamin-di-Penicillin G hat die Strukturformel:



Es besitzt dem Procain-Penicillin G gegenüber kaum irgendwelche Vor- oder Nachteile. Es zeigt lediglich eine allen bisher bekannten Penicillinen überlegene Depot-Wirkung.

Auch ist die fertige Suspension bis zu 24 Monaten bei normaler Zimmertemperatur haltbar. Hinsichtlich der Toxizität, der Höhe der erreichbaren Serumkonzentration - sowohl nach peroraler wie parenteraler Verabreichung - und der Dosierung ist es dem Procain-Penicillin sowie dem Penicillin G absolut ebenbürtig. Das einzige in Deutschland wichtige Präparat ist Tardocillin (Bayer, Leverkusen), das es als fertige Injektion mit 600.000 E pro Ampulle (je 50 % DBAeD-Penicillin und Procain-Penicillin G) sowie als Tropfen (150.000 I.E. Penicillin G pro ccm) und Saft (60.000 I.E. Penicillin G pro ccm) gibt.

Auch von dieser Penicillin-Form decken sich Wirkungsspektrum, -intensität, Anwendungsweise und die Indikationen mit den vorher besprochenen Penicillin-Präparaten. Hervorstechend und imposant aber in diesem Produkt ist die Tatsache, dass mit einer einzigen Injektion von 600.000

I.E. Blutspiegel erreicht werden können, die sich bis zu 17 (!) Tagen in therapeutisch ausreichender Grössenordnung befinden.

r) **Penaethamat-hydrojodid**

(Penicillin G-Diäthylaminoäthylester-hydrojodid)

Die Toxizität dieses Produktes liegt deutlich höher als die der bisher besprochenen Penicilline. Es hat in Deutschland eigentlich nur vorübergehend eine Rolle gespielt, und zwar als Pulmo-500 (Chemie Grünenthal, Stolberg).

Nach den ersten Untersuchungen, deren exakte Bewertung infolge einer nicht einheitlichen Bestimmungstechnik unmöglich war, wurden sowohl eine Anreicherung im Lungengewebe wie im Liquor und Gehirn gefunden. Ausserdem wurde von deutlich niedrigeren Serumkonzentrationen als bei Procain-Penicillin berichtet. Das schwer lösliche Penäthamat ist als intakter Penicillin-Ester biologisch inaktiv und wird nach den Angaben des Herstellers erst durch Hydrolyse in vivo in biologisch aktives Penicillin übergeführt, eine Angabe, die nie ausreichend belegt werden konnte. Dazu kommen deutlich ungünstigere Werte für die Toxizitätsverhältnisse. Weiterhin ist auch die Allergiegefahr unverhältnismässig grösser als bei Penicillin G und Procain-Penicillin. Und schliesslich ist nach den Angaben von FINLAND und FLIPIN noch nicht einmal eindeutig festzustellen gewesen, ob wirklich eine Anreicherung von Penäthamat im Lungengewebe stattfindet.

Alle diese Tatsachen, eine Reihe von Versagern und die Bestätigung der Nebenwirkung haben dazu geführt, dass Pulmo 500 heute in Deutschland praktisch keine Rolle mehr spielt.

s) **Penicillin O**

Die physikalisch chemischen und pharmakologischen Eigenschaften dieses Penicillins, das in Deutschland nicht im Handel ist, entsprechend weitgehend denen des Procain-Penicillins. Seine Toxizität liegt im Tierversuch deutlich niedriger als die von Procain-Penicillin. Ein absoluter Vorteil ist eine gewisse antiallergische Wirksamkeit. Von den Patienten, die gegenüber Penicillin G empfindlich waren, zeigten nur 10 - 30 % allergische Reaktionen auch auf Penicillin O.

Indikationen, Dosierung und Handelsformen entsprechen ebenfalls denen der anderen Penicillin-Arten.

1) Kombinationsprodukte von Penicillin mit Sulfonamiden

Die Beschränkung der Penicillin-Wirkung auf die grampositiven Keime hat vor der Auffindung weiterer - später im Rahmen dieser Arbeit noch zu besprechender - Antibiotika verständlicherweise relativ frühzeitig zur Kombination von Penicillin mit Sulfonamiden geführt. Es war absolut verständlich, dass man zu diesen Chemotherapeutika griff, weil deren Wirkung sich speziell auf die gramnegativen Bakterien erstreckt, also eine für die erste Zeit der Antibiotika-Ära geradezu ideale Ergänzung des Wirkungsspektrums der Penicilline war. Man ging also von den verschiedenartigen Angriffspunkten der Sulfonamide bzw. des Penicillins aus und fand, wie erwartet, eine synergistische Wirkung dieser beiden antibakteriell wirksamen Produkte. DOMAGK konnte zum Beispiel nachweisen, dass eine Kombination von Penicillin G, Kalium und Marbadal eine 30fach gesteigerte Wirkung auf Enterokokken ausübt als es die Einzelkomponenten vermochten.

Man fand dann später auch, dass einige Bakterienstämme, die primär sowohl gegen Sulfonamide als auch gegen Penicillin empfindlich, später jedoch resistent geworden waren, auf die Verabreichung eines Kombinationspräparates beider Produkte ausgezeichnet ansprachen. Die ersten Kombinationsprodukte waren noch säurelabil, mussten also, um einen zu intensiven Kontakt mit der Magen-HCl von vornherein auszuschliessen, während der Mahlzeit genommen oder in eine magenunlösliche Darreichungsform gebracht werden. Die heute im Handel befindlichen Kombinationen sind absolut säurestabil, passieren den Magen fast unversehrt, können also auch vor oder weit nach der Nahrungsaufnahme appliziert werden und sind ausgezeichnet verträglich.

Das durch diese Kombination verbreiterte Wirkungsspektrum eröffnet weitere therapeutische Möglichkeiten, so dass als Indikationen folgende Erkrankungen gelten: Pneumonien, Infektionen der Harn- und Gallenwege, Meningitiden, die verschiedenen Anginaformen, Dyspepsien, Enterocolitiden und Diarrhoen, Bazilläre Ruhr, Scharlach, Milzbrand, Aktinomykose, die Skala der bakteriell bedingten Hauterkrankungen, Gonorrhoe, Infektionen des Mittelohres und der Nasen-Nebenhöhlen sowie weitere durch Sulfonamid- bzw. Penicillin-empfindliche Erreger hervorgerufene Infekte der verschiedensten Lokalisationen.

Zusammensetzungsmässig bestehen zwischen den einzelnen Präparaten

kaum irgendwelche Unterschiede. Unter den peroral verabreichbaren kann man jedoch zwei Gruppen bilden. Zu der ersten, die auf möglichst nüchternen Magen verabreicht werden soll, gehören folgende Kombinationen:

Aristocillin	50 bzw. 100.000 E Penicillin G
Aristocillin forte	+ 0,5 Aristamid pro Tablette
(Hersteller: Chemie Grünenthal, Stolberg)	
Elcocillin	50 bzw. 100.000 I.E. Procain-
Elcocillin forte	Penicillin + 0,5 Elkosin
(Hersteller: Ciba, Wehr)	
Sulfacillase	75.000 I.E. Procain-Penicillin G
	25.000 Penicillin G Kalium
	0,167 Sulfamethylpyrimidin
	0,167 Sulfadimethylpyrimidin
	0,167 Sulfaäthylthiodiazol
(Hersteller: Penicillin-Gesellschaft, Göttingen)	
Syncillin	50.000 bzw. 100.000 E
Syncillin forte	Penicillin G Kalium
	+ 0,5 Supronal
(Hersteller: Bayer, Leverkusen)	

Andere Kombinationspräparate können unabhängig von der Nahrungsaufnahme verabreicht werden. Es sind dieses:

Sulfaoratren	100.000 E Oratren (Penicillin V, freie Säure)
	+ 0,167 Sulfapyrimidin,
	+ 0,167 Sulfamethylpyrimidin
	+ 0,167 Sulfadimethylpyrimidin
(Hersteller: Bayer, Leverkusen)	
Sulfa-Tardocillin	pro ccm Saft 30.000 Penicillin G
forte Saft	+ 0,1 Sulfonamidgemisch wie bei
	Sulfaoratren

Die Firma Grünenthal, Stolberg, hat daneben Sulfonamid/ Penicillin-Kombinationen als Salbe, Nasensalbe, Augensalbe, Vaginal-Globuli und Styli sowie Halspastillen in den Handel gegeben, die Firma Dr. Winzer, Konstanz, verschiedene Kombinationszubereitungen für die Ophthalmologie.

Nicht handelsüblich sind Injektionspräparate dieser Kombinationen, von hohem therapeutischen Wert hat sich jedoch die jeweils frisch herzustellende Kombination von kristallinem Penicillin G Kalium mit zum Beispiel 5 - 10 ccm Solu-Supronal erwiesen. Diese Lösung kann i. v. injiziert werden.

Mit diesen Kombinationsprodukten wäre eigentlich ein gewisser Abschluss in der Chemotherapie erreicht gewesen. Wie bereits dargestellt wurde, konnte damit ein weit grösserer Teil des bakteriellen Wirkungsspektrums erfasst werden als mit den Sulfonamiden und Penicillinen allein. Weiter angeregt aber wurde die Entwicklung weiterer Chemotherapeutika und speziell Antibiotika, durch die Tatsache der Resistenzbildung und -steigerung bei den einzelnen Erregern. Ausschlaggebend war dann auch im Jahre 1943 die Auffindung einer neuen antibiotisch wirksamen Substanz: Streptomycin.

- B
a) Streptomycin wurde 1943 von WAKSMAN und Mitarbeitern als Stoffwechselprodukt des *Streptomyces griseus* gefunden. Man brachte ihm zur damaligen Zeit besondere Aufmerksamkeit aus dem Grunde entgegen, weil Penicillin nur auf grampositive Keime wirksam war und im Streptomycin nunmehr eine Substanz vorhanden war, die auch die gramnegativen Mikroorganismen bakteriostatisch bzw. sogar bakterizid beeinflussen konnte.

Dadurch wurde das mit Antibiotika erfassbare Bakterienspektrum deutlich verbreitert, vor allem, da neben der eben geschilderten Tatsache auch eine teilweise Überschneidung der Spektren der beiden Antibiotika zu beobachten war und therapeutisch genutzt werden konnte.

Besonders interessant aber wurde das neue Produkt in dem Augenblick, in dem seine Wirkung auch auf die säurefesten Stäbchen und Bakterien bekannt wurde. Das war schliesslich der Anbruch einer neuen Ära in der Bekämpfung einer der Geissel der Menschheit, der Tuberkulose.

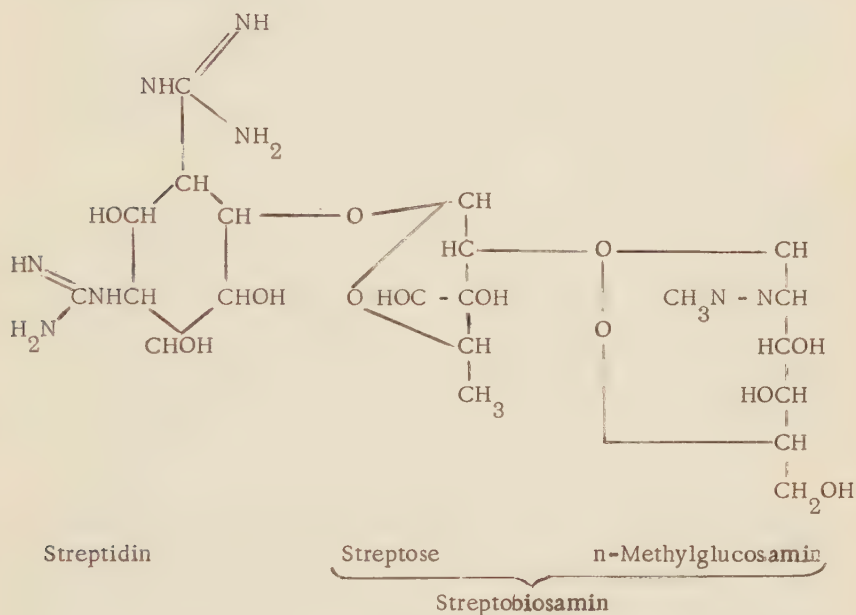
Chemie:

Streptomycin ist eine organische Base, die sich aus Streptidin, Streptose und n-Methyl-Glucosamin zusammensetzt.

Streptidin besteht aus einem Cyclohexanring, der mit 4 Hydroxylgruppen und 2 Guanidinresten besetzt ist.

Mit diesem Ring glucosidisch verbunden ist der Zucker Streptobiosamin,

auch Streptobiose genannt, der aus Streptose und n-Methylglucosamin besteht. Die Strukturformel von Streptomycin sieht demnach folgendermassen aus:



Die mittelständige Aldehydgruppe des Streptose-Anteils kann durch katalytische Hydrierung - Anlagerung von 1 Mol Wasserstoff - in einen primären Alkohol umgewandelt werden, das daraus entstehende Produkt heisst dann Dihydrostreptomycin. Es ist gleich wirksam wie das Ausgangsprodukt Streptomycin. Unterschiede bestehen hauptsächlich in Bezug auf die Neurotoxizität, worüber im entsprechenden Abschnitt dieses Kapitels zu sprechen ist.

Beide Produkte werden meist in Form ihrer schwefelsauren Salze, also als Sulfate, in den Handel gegeben, da diese am wenigsten Reizungen machen. Sie sind ausserdem sehr gut haltbar:

Die Trockensubstanz bei Zimmertemperatur 4 Jahre,
die zur Injektion zubereitete Lösung im Kühlschrank 7 Tage.

Das weisse, - aber auch leicht rötliche oder bräunliche - kristalline Pulver ist in Wasser gut, in organischen Lösungsmitteln dagegen schlecht

löslich. Es darf nur in pyrogenfreier steriler NaCl-Lösung oder Aqua bidest. gelöst werden. In 1 ccm Lösungsmittel sollen maximal 0,5 g Substanz gelöst werden, optimal 1 g Wirkstoff in 2 - 3 ccm. Die zur Injektion bereitete Lösung muss klar und frei von irgendwelchen Partikeln sein. Sie ist optimal im pH-Bereich zwischen 7,5 und 9 wirksam.

Oxydierende wie reduzierende Substanzen inaktivieren Streptomycin, nicht aber Dihydrostreptomycin. Die Anwesenheit von Serum, Hämstoff und auch Kochsalz beeinflusst die bakteriostatische Wirkung beider Produkte in negativem Sinne.

c) Pharmakologie:

Streptomycin und Dihydrostreptomycin werden nach i. m. -Injektion schnell und ausreichend resorbiert. Nach einer Einzelgabe von 20 mg/kg Körpergewicht finden wir Blutspiegel, die bereits 1 Stunde danach die therapeutisch ausreichende Höhe von 4 mg% erreicht haben. Nach Gaben von 0,5 - 1,0 g i. m. sind die Blutspiegelwerte für etwa 12 Stunden ausreichend hoch, d. h., zwischen 1 und 16 mg pro ccm, so dass für eine genügend hoch dosierte Therapie in den meisten Fällen 2 Injektionen von je 1 g pro die absolut ausreichen.

Streptomycin und Dihydrostreptomycin werden von der Haut und den gesunden Schleimhäuten aus nur minimal resorbiert. Nach peroraler Gabe von 0,5 g Streptomycin finden wir keine messbaren Blutspiegel. Nach 1 g per os werden 95 % mit dem Stuhl ausgeschieden und weniger als 2 % verlassen den Organismus über die Niere. Dadurch kann es zwar zu einer Irritation der physiologischen Darmflora kommen. Andererseits aber eignen sich die meisten Präparate dieser Gruppe aus diesem Grunde bei oraler Verabreichung ausgezeichnet für die präoperative Reduzierung der Darmflora und auch für die Therapie vieler Formen der Dyspepsie und Dysenterie, soweit die Erreger Streptomycin-empfindlich sind. Dies erklärt ausserdem, weshalb die meisten Streptomycin-Hersteller nur die parenteral anwendbare Form herstellen: Der präoperative Operationsschutz wird heute entweder kaum noch betrieben, wenn, dann verwendet man die weitaus schonenderen darmspezifischen Sulfonamide oder man geht radikal vor und gibt Tetracycline.

Auch die Inhalation lässt - wieder im Gegensatz zum Penicillin - keine oder nur minimale Blutspiegel entstehen.

Gesunde Meningen lassen Streptomycin und Dihydrostreptomycin kaum passieren. Bei entzündeten Hirnhäuten dagegen wird die Blut-Liquor-

Schranke leichter überwunden. Die Konzentrationen beider Stoffe erreichen dann im Liquor cerebrospinalis $1/4$ bis $2/3$ der Serumwerte.

Immer leicht überwunden wird dagegen die Plazenta-Schranke. 50 % der Konzentration des mütterlichen Blutes finden wir bereits kurze Zeit nach der Verabreichung von Streptomycin im fetalen Kreislauf. Therapeutisch ausreichend sind auch die Konzentrationen, die in der Galle, der Peritoneal- und Gelenk-Flüssigkeit, in den Lungen, den Nieren und der Pleura-Flüssigkeit gefunden werden.

d) Wirkungsmechanismus:

Der Wirkungsmechanismus beider Produkte ist noch nicht als absolut geklärt zu bezeichnen. Wie bei den meisten Chemotherapeutika scheint es sich auch hier um einen einschneidenden Eingriff in verschiedene Stoffwechselvorgänge der Mikroorganismen zu handeln. Man nimmt an, dass sowohl Streptomycin als auch Dihydrostreptomycin die Fortpflanzung und auch die Existenz der Mikroorganismen dadurch hemmen, dass sie hierfür wichtige Stoffe - bzw. deren Synthese und Ausscheidung - blockieren.

e) Bakteriologie und antibakterielle Wirkung:

Das antibakterielle Wirkungsspektrum beider Substanzen erstreckt sich vorwiegend auf die gramnegativen, jedoch auch auf einige grampositive Keimarten. Von ausschlaggebender Bedeutung aber ist ihr tuberkulostatischer Effekt. Während aber Penicillin und fast alle anderen Antibiotika - und auch die Sulfonamide - nur gegen die sich rasch vermehrenden vitalen Keime wirksam sind, erfassen Streptomycin und Dihydrostreptomycin bei einer Anzahl von Erregern auch die im Ruhestadium befindlichen Formen. Dagegen konnte eine bakteriostatische Wirkung nicht nachgewiesen werden gegen Staphylokokken, Tuberkelbazillen, wenn diese sich im Ruhestadium befinden und gegen alle anderen Keimarten im Tierversuch. In vivo sprechen jedoch die oben erwähnten Inaktivierungsmöglichkeiten entscheidend mit. Auch das saure Milieu, das sowohl im entzündeten wie auch im verkästen Gewebe herrscht, reduziert die Wirkung von Streptomycin und Dihydrostreptomycin beträchtlich.

Sicher beeinflussbar - und das wurde durch die grosse Zahl klinischer Arbeiten bestätigt - sind folgende Keimarten:

Proteus vulgaris	Coli-Aerogenes-Gruppe
Mykobakterium tuberculosis	Salmonellengruppe

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Shigellen
(<i>Pyocyaneus</i>)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Corynebakterium diphtheriae</i>
<i>Haemophilus pertussis</i>	
<i>Pneumobakterium</i>	
Friedlaender	<i>Streptococcus faecalis</i>
<i>Pasteurella tularensis</i>	<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Pasteurella pestis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Bakterium subtilis</i>	Brucellen
Dysenterie-Bazillen	<i>Aerobacter aerogenes</i>

- f) Die Resistenzentwicklung der meisten dieser Erreger gegen Streptomycin und Dihydrostreptomycin erfolgt - und das ist einer der Nachteile beider Präparate - vielfach schon in ganz kurzer Zeit. Zum Glück gehören jedoch die Tuberkelbakterien zu den wenigen Ausnahmen, die auch nach länger andauernder Therapie immer noch gut auf beide Produkte ansprechen. Wie auch bei den anderen Chemotherapeutika ist die Resistenzbildung besonders nach der Behandlung mit unterschwelligen Dosen zu beobachten. Der Zusatz anderer antibakteriell wirksamer Produkte - vor allem anderer Antibiotika - kann die Ausbildung der Resistenz verzögern, wenn auch nie verhindern. Daher sollte eine entsprechende Therapie nie mit reinem Streptomycin oder Dihydrostreptomycin durchgeführt werden. Das trifft besonders für die Behandlung der Tuberkulose zu, bei der man Streptomycin oder Dihydrostreptomycin allein nie länger als 1/4 Jahr geben sollte, am besten a priori gleich mit anderen Antibiotika - und vor allem Tuberkulostatika - kombiniert. Dadurch lässt sich die Gefahr der Resistenzentwicklung oft wesentlich herabsetzen. Auch die Kombination von Streptomycin mit p-Aminosalicylsäure verzögert das Auftreten resistenter Tuberkelbakterienstämme. Dagegen wird deren Entwicklung begünstigt, wenn die Kontaktmöglichkeiten des Präparates mit dem Erreger infolge schlechter anatomischer Verhältnisse ungünstig sind. Auch die bereits beschriebenen Antagonisten oder eine besonders schwere Infektion wirken in dieser Richtung.

Die Resistenz gegen Tuberkelbazillen ist irreversibel, gegen gramnegative Bakterien ist ein Resistenzwechsel beschrieben.

Andere Infektionen durch Streptomycin-empfindliche Erreger, auch Infektionen der ableitenden Hamwege, lassen sich infolge der hohen Konzentrationen, die beide Antibiotika nach parenteraler Gabe im Urin er-

reichen, oft durch einige wenige Injektionen beherrschen.

Infektionen der Gallenwege, Darminfektionen bei Säuglingen, Gonorrhoe bei Resistenz oder Überempfindlichkeit gegen Penicillin, Diphtherie (in Verbindung mit Serumgaben), Peritonitis und Meningitis sind die Hauptanwendungsgebiete für Streptomycin, vorausgesetzt, dass die Keime empfindlich sind und dass keine den Kontakt beeinträchtigenden anatomischen Veränderungen vorliegen.

- g) Obwohl das antibakterielle Wirkungsspektrum beider Antibiotika doch eigentlich ziemlich breit ist, haben sie es doch nie zu besonderer "Berühmtheit" gebracht. Berichte über ähnliche eklatante Erfolge, wie sie zum Beispiel in den ersten Jahren nach der Auffindung von Penicillin in der medizinischen Fachliteratur erschienen und die riesigen Versuchsserien, mit denen die Resultate belegt wurden, haben wir nach Streptomycin und Dihydrostreptomycin nie erlebt. Das liegt wohl vor allem daran, dass beide Stoffe noch als relativ toxisch zu gelten haben. Sie sind ausserdem mit einer relativ hohen Nebenwirkungsquote belastet, was besonders für die älteren Chargen galt. Dennoch haben HEILMEYER und WALTER noch 1954 empfohlen, die Streptomycin-Therapie auf solche Infektionen zu beschränken, "die durch ein anderes Chemotherapeutikum nicht in gleichem Masse wirksam behandelt werden können." Dosierung des Präparates und Behandlungsdauer spielen bei Streptomycin und Dihydrostreptomycin unter diesem Gesichtspunkt eine ganz entscheidende Rolle.

h) Nebenwirkungen:

Allergische Erscheinungen manifestieren sich wie üblich durch Fieber, Exantheme, Benommenheit aber auch Erregung, später Schweissausbrüche, jagenden Puls und evtl. Bewusstlosigkeit (Kollaps). Die injizierte Menge spielt dabei keine wesentliche Rolle. Diese Erscheinungen können meist durch Gabe von Antihistaminika - in kritischen Fällen i. v. verabreicht - coupiert und so ernstere Folgen vermieden werden. Das betreffende Präparat jedoch ist sofort abzusetzen. In kritischen Fällen und bei nur von Streptomycin zu erfassenden Keimen sollte man zumindest sofort auf Dihydrostreptomycin übergehen. Denn eine gleichzeitige Idiosynkrasie gegen beide Antibiotika gehört zu den absoluten Seltenheiten.

Neurotoxische Erscheinungen betreffen vor allem den VIII. Hirnnerven. Streptomycin schädigt besonders oft den Vestibularapparat, was sich in

Schwindelerscheinungen, Gleichgewichtsstörungen und Erbrechen manifestiert. Ein Übergreifen auf den Nervus statoacusticus ist möglich und wiederholt beschrieben. Die dann konsekutive Schwerhörigkeit - oft bis zur völligen, meist sogar frühzeitigen Ertaubung - sollte, vor allem bei und nach länger dauernder Gabe immer zu kalorimetrischer oder audiometrischer Überwachung der unter Streptomycin stehenden Patienten Veranlassung geben.

Dihydrostreptomycin ist ein mehr für den Nervus cochlearis spezifisches Neurotoxikum. Auch hier kommt es zu den eben erwähnten Ausfallserscheinungen und als Endstadium zu Schwerhörigkeit und schliesslich Taubheit. Während jedoch die Vestibularisschäden fast immer reversibel sind, gibt es gegen die progrediente Taubheit noch immer keine sichere therapeutische Waffe. Deshalb sollten bei den ersten Zeichen von Nebenwirkungen dieser Art sowohl Streptomycin als auch Dihydrostreptomycin unverzüglich abgesetzt werden. Ist das aus Gründen der Schwere des Krankheitsbildes nicht möglich oder sind die vorher bekämpften Erreger nur Streptomycin-empfindlich und gegen andere Antibiotika resistent, so sollte - schon wegen seiner geringeren und meist reparablen Nebenwirkungen auf das Gehörorgan - Streptomycin dem Dihydrostreptomycin vorgezogen werden.

Die Nierenfunktion wird bei nierengesunden Patienten kaum tangiert. Albuminurie und Zylindrurie kommen vor, nehmen selten ernstere Ausmasse an und zwingen nur gelegentlich einmal zum Absetzen des Präparates. Eine prophylaktische Alkalisierung des Harn reduziert diese Nebenwirkungen auf ein Minimum. Trotzdem aber sollte vor jeder - besonders länger dauernden - Anwendung von Streptomycin und Dihydrostreptomycin die Nierenfunktion geprüft werden. Eine Niereninsuffizienz mit verzögerter Ausscheidung kann wegen der Kumulationsgefahr bei unbedingter Notwendigkeit einer Streptomycin-Therapie mit beiden Antibiotika eine unbedingte Dosisherabsetzung auf 1/4 der sonst üblichen Menge erforderlich machen.

Überempfindlichkeitsreaktionen treten nach Streptomycin häufiger auf als nach Dihydrostreptomycin. Die Symptome wurden unter Penicillin bereits beschrieben. Selten ist der gleiche Organismus gegen Streptomycin und Dihydrostreptomycin überempfindlich, so dass das eine Präparat im Bedarfsfall durch das andere ersetzt werden kann.

Auch beim Krankenhauspersonal kommen derartige Erscheinungen vor,

und ein kontinuierlicher Kontakt mit Streptomycin über 1 - 3 Monate scheint einen solchen Vorgang auslösen zu können. Prophylaktisch sollten daher Gummihandschuhe, Schutzmasken oder zumindest -brillen getragen werden, wenn mit Streptomycin-Zubereitungen gearbeitet wird oder Streptomycin-haltige Körperflüssigkeiten bzw. Ausscheidungen zu beseitigen sind.

Lokale Reizerscheinungen sind selten. Bei der intralumbalen Injektion soll die Lösung körperwarm sein und langsam verabreicht werden. Auch soll der Liquor möglichst langsam abgelassen werden. Gelegentlich kommt es nach der 1. Injektion zu Schmerzattacken in beiden Beinen, zu Paraesthesien, und auch vorübergehende Paraplegien sind gelegentlich beobachtet worden. Die Häufigkeit vorausgegangener Lumbalpunktionen spielt dabei ätiologisch sicher eine nicht unmassgebliche Rolle.

Bei i. m. -Injektion kommt es - besonders bei Gabe des Calcium-Chlorids und der Hydrochloridsalze von Streptomycin und Dihydrostreptomycin - zu lokalen Reizerscheinungen meist in der Form eines deutlichen Dehnungsschmerzes. Beides klingt unter analgetischer und antiphlogistischer Therapie schnell ab.

Blutbildveränderungen kommen vor, besonders die reversible und relativ harmlose Eosinophilie. Sie tritt bei längerdauernder Therapie in 20 - 70 % aller mit Streptomycin behandelten Fälle auf und ist vielfach mit anderen allergischen Erscheinungen gemeinsam zu beobachten.

Äusserst selten dagegen treten ernstere Schäden auf, wie Leukopenie, Thrombocytopenie, aplastische Anämie oder Agranulocytose. Doch sind alle diese Bilder bereits beobachtet und beschrieben worden.

Auch Leberschädigungen mit positivem Urobilinogentest wurden nach beiden Präparaten vereinzelt beobachtet.

Schleimhautveränderungen, besonders Stomatitiden mit gleichzeitigen Paraesthesien sind ebenfalls Seltenheiten. Sie sind eher als Vitaminmangelerscheinungen denn als Nebenwirkung des Streptomycin zu deuten.

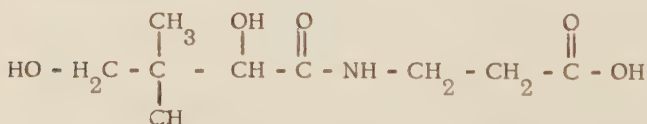
Die Gravidität ist sicher keine Kontraindikation für die Streptomycin-Anwendung. Die von manchen Autoren befürchteten neurotoxischen Schädigungen am Fetus konnten bisher nicht sicher bewiesen werden. Dagegen sind Ausscheidungsverzögerungen schwerer Art eine absolute

Kontraindikation für Streptomycin, da die dann im Serum erreichten hohen Konzentrationen leichter neurotoxisch wirken können.

i) Reduzierung der Nebenwirkung:

Bei den immerhin doch recht guten Resultaten, die mit der Streptomycin- und Dihydrostreptomycin-Therapie erreicht werden konnten - und das trifft wiederum besonders für die Behandlung der Tuberkulose zu - war die Suche nach der Möglichkeit verständlich, die Schwere der Nebenwirkungen bzw. die Frequenz des Auftretens derselben möglichst zu reduzieren.

1. Die zunächst gefundene Lösung ist etwas überraschend: Gibt man die beiden bekannten Substanzen zu gleichen Teilen in der sonst üblichen Gesamtdosis - also von jedem nur die Hälfte der sonst von den einzelnen Präparaten erforderlichen Menge - so reduziert man auch die Nebenwirkungen jedes Einzelpräparates ebenfalls auf die Hälfte. Der therapeutische Effekt von 0,5 g Streptomycin + 0,5 g Dihydrostreptomycin ist der gleiche wie der von 1,0 g Streptomycin oder 1,0 g Dihydrostreptomycin. Entsprechend der Reduzierung der Dosis der Einzelkomponenten wird jedoch auch deren Neurotoxizität herabgesetzt. Das ist ein absolut wichtiger Faktor, besonders für die länger dauernde Anwendung der beiden Antibiotika.
2. Die zweite Möglichkeit wurde von der Forschungszentrale der Grünenthal Chemie aufgezeigt: Ausgedehnte Tierversuche zeigten, dass die bisher therapeutisch nur als Vitamin genutzte Pantothersäure mit der Strukturformel



die Streptomycin-Toleranz ganz deutlich erhöht. Auch bei Dihydrostreptomycin, bei dem die Toxizität ohnehin bereits geringer ist, lässt sich eine diesbezügliche Verbesserung signifikant nachweisen. Das Dihydrostreptomycin-Pantothenat, in dem also beide Prinzipien der Toleranzerhöhung - Hydrierung und Pantothenatbildung - kombiniert sind - stellt also die optimal verträgliche Streptomycin-Zubereitung dar. In der Zwischenzeit sind diese im Forschungslabor und am Tier gefundenen Resultate klinisch in den verschiedensten Fachgebieten

durchgeprüft und weitestgehend bestätigt worden.

- k) Einige allgemeine Richtlinien für die Behandlung mit Streptomycin oder Dihydrostreptomycin - auch mit den besser verträglichen Kombinationen - sollen hier unter Beachtung der oben angeführten Einzelheiten stichwortartig wiedergegeben werden.
 - a) Bei länger dauernder Anwendung ist die Gefahr der Resistenzsteigerung der Erreger sowie die möglichen Schädigungen gegenüber dem zu erwartenden Erfolg abzuwägen.
 - b) 20 mg pro kg Körpergewicht für 6 - 8 Tage sind meist harmlos. Erst eine längere Therapiedauer setzt die Gefahr des Eintretens toxischer Schädigungen herauf.
 - c) Die Resistenzprüfung der Erreger gegen Streptomycin und Dihydrostreptomycin sollte einmal vor Beginn der Therapie und dann alle 5 - 7 Tage wegen des zu befürchtenden Resistenzwechsels durchgeführt werden. Eine Ausnahme hiervon bildet die Tuberkulose.
 - d) Die Maximaldosis sollte 3 g pro die nicht überschreiten. Überdosierung erhöht die Nebenwirkungen, Unterdosierung begünstigt die Resistenzsteigerung.
 - e) Chronische Infektionen sprechen, wenn überhaupt, so doch wesentlich langsamer auf beide Antibiotika an. Streptomycin diffundiert schwerer in abgekapselte Herde als Dihydrostreptomycin.
 - f) Saurer Ham - wie er meist bei Infektionen der ableitenden Hamwege vorliegt - sollte immer alkalisiert werden, da Streptomycin im sauren Milieu unbeständig ist.
 - g) Beachtung evtl. Überempfindlichkeit des Pflegepersonals gegen Streptomycin ist unbedingt erforderlich (siehe oben).

1) Anwendungsarten:

Die perorale Applikation ist wegen der praktisch nicht ins Gewicht fallenden Resorption ungebräuchlich und auch - von wenigen Indikationen abgesehen - nicht zu empfehlen. Diese sind die verschiedenen Darminfektionen durch Streptomycin-empfindliche Mikroorganismen. Aber auch hier werden beide Antibiotika am besten in gelöster Form verabreicht.

Hauptsächlich geübt wird die i. m. Injektion, zu der gewöhnlich 0,5 g

Streptomycin oder Dihydrostreptomycin pro ccm Lösungsmittel gegeben werden. Nicht in Lösung gegangene Partikelchen beeinträchtigen die lokale Verträglichkeit, so dass immer auf eine klare Injektionslösung geachtet werden muss. Die minimale Einzeldosis, die üblicherweise alle 12 Stunden gegeben werden soll, in verzweifelten Fällen jedoch auch in kürzeren Abständen von 6 - 8 Stunden verabreicht werden kann, soll 1,0 g nicht überschreiten.

Eine i. v. Injektion sollte wegen der Gefahr stärkerer Nebenwirkungen (Kollapsgefahr) in jedem Falle vermieden werden.

Streptomycin - aber nicht Dihydrostreptomycin - kann auch subkutan verabreicht werden und wird von dort aus ebenfalls ausreichend resorbiert.

Intralumbal kann ebenfalls nur Streptomycin verwendet werden. Dihydrostreptomycin ist hier absolut kontraindiziert, da es stärkste neurotoxische Nebenwirkungen hervorruft. Der Liquor cerebrospinalis antwortet auf diesen lokalen Reiz oft mit einer zumindest initialen Eiweissvermehrung und Pleocytose. Auf diese muss man also gefasst sein, auf das Ansteigen auf höhere Werte ist sorgfältig zu achten.

Die Lokalbehandlung - mittels Aerosol, intrapleural, intraperitoneal und intraartikulär - ist mit beiden Antibiotika möglich. Um am Ort der Infektion eine möglichst hohe Konzentration zu erzielen, ist es empfehlenswert, vor der Instillation Exsudat, Sekret oder Eiter in ausreichender Menge abzulassen.

Nach peroraler Gabe werden 2 % der zugeführten Menge resorbiert. Durch die Magensäure bzw. auch durch die Darmbakterien findet keine Zerstörung oder Inaktivierung der beiden Antibiotika statt. Die hohe Konzentration, in der Streptomycin auch nach parenteraler Verabreichung in den Faeces nachweisbar ist, entfaltet eine gute Wirkung auf darmpathogene Keime.

Die äusserliche Anwendung in Form von Pudern, Salben oder Lösungen ist nicht besonders empfehlenswert. Wie auch beim Pflegepersonal, so besteht bei dieser Anwendungsweise die Gefahr der im Kapitel Nebenwirkungen bereits beschriebenen Sensibilisierung auch für den Patienten. Die dann auftretenden Hauterscheinungen (allergisches Exanthem, Kontaktdermatitis) erschweren die Fortführung der Behandlung des Grundleidens und machen ein evtl. erzielttes gutes Anfangsergebnis wieder

zunichte.

m) Dosierung:

Für die parenterale Dosierung gelten folgende Richtlinien, wobei zwischen den einzelnen Gaben Intervalle von 12, als Minimum 6 - 8 Stunden gelassen werden sollen.

	Durchschnittl. Tagesdosis g	Tagesdosis in mg/kg Körpergewicht	Durchschnittl. Körpergewicht kg
Erwachsene	0,5 - 3	8 - 40	70
Maximaldosis	2 - 3	30 - 40	
Optimaldosis	1 - 1,5	15 - 20	
Minimaldosis	0,5	8 - 10	
Kinder	0,3 - 1	30 - 40	10 - 35
6 - 12 Jahre	0,6 - 1		20 - 35
3 - 6 Jahre	0,4 - 0,8		14 - 20
1 - 3 Jahre	0,3 - 0,6		10 - 14
Säuglinge	0,2 - 0,4	30 - 40	3,5 - 10
6 - 13 Monate	0,3 - 0,4		7 - 10
3 - 6 Monate	0,3 - 0,3		5 - 7
0 - 3 Monate	0,2		3,5 - 5

n) Zubereitungen:

Die Injektionsform von Streptomycin bzw. Dihydrostreptomycin ist meistens zu 1,0 g ampulliert, wobei ebenfalls - wie bei Penicillin - die Möglichkeit besteht, einmal das für längere Zeit stabile kristalline Pulver in den Handel zu bringen. Aber auch die fertige, kürzere Zeit haltbare Injektionslösung ist handelsüblich.

Auch für die Kombinationen - sowohl für die von Streptomycin mit Dihydrostreptomycin wie die Verbindungen der beiden mit Pantothensäure - gilt als Norminhalt 1,0 g, so dass bei der nun folgenden Aufzählung der einzelnen Präparate diese Tatsache nicht mehr weiter Erwähnung finden soll.

Die Kombinationspräparate mit Sulfonamiden oder anderen Antibiotika variieren in ihrer Zusammensetzung und in den prozentualen Anteilen der einzelnen Komponenten. Meist enthalten sie 0,5 g Streptomycin-Base oder andere Zubereitungen mit der Relation auf 0,5 g der Base.

Schliesslich sollen dann noch andere Zubereitungsformen - die für die Lokalbehandlung bestimmt sind - kurz erwähnt werden. Für diese - jedenfalls zu einem Teil - gilt das gleiche wie für die Lokal-Penicilline, da sie vielfach unterschwellige Dosen der Antibiotika enthalten.

o) Indikationen:

Nach den bisherigen Darlegungen ergeben sich damit sowohl für Streptomycin als auch Dihydrostreptomycin und die Kombinationspräparate mit beiden Produkten folgende Indikationen:

a) Tuberkulose, speziell Miliartuberkulose und auch die Meningitis tuberculosa. Daneben sind aber auch die exsudative Form der Tbc, die tuberkulöse Pneumonie sowie die Tuberkulose des Kehlkopfes, der Trachea, der Bronchien, Pleura und des Urogenitaltraktes sowie die Peritoneal-, Darm-, Knochen- und Gelenktuberkulose Anwendungsgebiete für die allgemeine und lokale Streptomycin-Therapie. Weniger gut sprechen die zirrhotischen verkäsenden Formen an, da ja bekanntlich das saure Milieu des käsigen Gewebes und die darin enthaltenen Lipide Streptomycin inaktivieren. Ausserdem ist durch die Abkapselung, die jede Verkäsung nun einmal darstellt, die Diffusion von Streptomycin zu dem Sitz der Erreger hin eingeschränkt. Wichtig ist die Nachbehandlung nach chirurgischen Eingriffen bei Tuberkulose, mit der man durch entsprechend hohe Gaben von Streptomycin oder Streptomycin-Kombinationen Streuungen vermeiden kann, besonders wenn die Behandlung über eine ausreichend lange Zeitspanne durchgeführt wird. Bei dieser Therapie wird Streptomycin optimal mit Tuberkulostatika kombiniert, um die Resistenzentwicklung der Tb-Bazillen gegen Streptomycin hinauszuzögern (siehe oben).

b) Sonstige Infektionen der Gallenwege, des Verdauungstraktes und - wegen der hohen Ausscheidung über die Nieren - des Urogenitaltraktes, die Peritonitis und Meningitis - soweit die Erreger Streptomycin-empfindlich sind - sind ebenfalls Indikationen für diese Antibiotika. Bei der Gonorrhoe hat sich Streptomycin besonders da bewährt, wo eine primäre oder erworbene Idiosynkrasie gegen Peni-

cillin besteht. Bei der Diphtherie leistet es in Verbindung mit der üblichen Serumbehandlung ausgezeichnete Dienste.

Für die präoperative Reduzierung der Darmflora vor operativen Eingriffen im Bereich der distalen Darmabschnitte spielt vor allem die perorale Medikation eine Rolle. Hierfür soll Streptomycin möglichst in Kombination mit solchen Chemotherapeutika verwendet werden, die durch die Resorptionsschranke, die in der Wand des Verdauungstraktes gegeben ist, so wenig wie möglich diffundieren, also darm-spezifisch sind.

Wo Mischinfektionen vorliegen, ist die Kombination von Streptomycin mit Penicillin empfehlenswert. Das kann besonders bei einigen grampositiven Kokken erforderlich werden, weil gegen diese Erreger auch eine Steigerung der Wirkung - im Sinne eines Synergismus von Penicillin und Streptomycin und einer damit potenzierten Aktivität dieser Kombination - angenommen werden kann.

p) Kombinationen von Streptomycin und Penicillin

Die Tatsache, dass auch nach der Auffindung von Streptomycin immer noch ein grosser Teil der für den Menschen pathogenen Keime unerfassbar blieb, führte nach den Kombinationspräparaten von Penicillin mit Sulfonamiden nun auch zur Kombination von Streptomycin mit Penicillin. Die Verbreitung des antibiotischen Wirkungsspektrums durch die Kombination dieser beiden Antibiotika liess einmal die Beeinflussung auch einer Zahl von Mischinfektionen zu. Andererseits wurde durch diese Verbindung - zumindest auf eine Anzahl von Erregern - auch eine potenzierte Wirkung deutlich signifikant. Günstig bemerkbar gemacht hat sich das besonders bei den Enterokokkeninfektionen.

Die Wirkung von Streptomycin tritt schnell ein und hält nur relativ kurze Zeit an. Der Effekt, der heute wohl ausschliesslich verwendeten Depot-Penicilline dagegen manifestiert sich erst nach einer gewissen "Anlaufzeit". Er hält dafür aber deutlich länger an. Die Zeit der gemeinsamen "Optimal-Wirkung" dieser Antibiotika-Kombination ist also kurz bemessen. Diese Tatsache sollte zum richtigen, der betreffenden Situation jeweils angepassten Mischverhältnis der beiden Komponenten führen. Denn weder kann das Streptomycin das Penicillin ersetzen, noch ist es umgekehrt der Fall. Eine solche Kombination muss also die Einzelkomponenten in einer ausreichenden Dosierung, nach der Empfindlichkeit der Erreger und auch nach der Lokalisation des Infektes, enthalten.

Es ist dabei zu bedenken, dass das Mischpräparat natürlich mit dem möglichen Auftreten der Nebenwirkungen beider Komponenten belastet ist. Das sollte dazu veranlassen, mehr als bei der Verwendung von Streptomycin oder Penicillin als reine Antibiotika, auch hier den Versuch einer möglichst raschen Beendigung der Therapie zu machen und ausserdem von vorneherein ausreichend hoch zu dosieren.

- a) Mono-Infektionen: Die verschiedenen Endokarditisformen, einschliesslich der Endokarditis lenta; alle Enterokokkeninfektionen, vor allem auch die der Abdominalorgane oder des Respirationstraktes und der Harnwege.
- b) Mischinfektionen: Alle Infektionen, gleich welcher Region oder Organe, die durch grampositive und negative Kokken oder Bakterien sowie Spirochäten und Aktinomyeten hervorgerufen sind.

Die kritiklose Anwendung dieses Kombinationspräparates sollte ohne eine exakte klinische und möglichst auch bakteriologische Diagnose nie erfolgen. Vor allem sollte in jedem Falle sichergestellt sein, dass der Streptomycin-Anteil unbedingt erforderlich ist - für den Penicillin-Anteil ist das nicht so eminent wichtig - da die evtl. möglichen Nebenwirkungen bzw. Schädigungen meist vom Streptomycin ausgehen.

Im folgenden sollen die wichtigsten Handelspräparate mit den anteilmässigen Verhältnissen von Penicillin und dem jeweiligen Streptomycin-Abkömmling aufgeführt werden.

Präparat	Penicillin - Anteil		Streptomycin - Anteil		Hersteller
	Procain- Penicillin	Penicillin G Na	Streptomycin Sulfat	Dihydrostrep- tomycin- Sulfat	
Ambocillin forte	400.000 E	100.000 E	0,5 g		OWG-Chemie, Kiel
Doublemycin					Heyl, Berlin
Fortecillin					Bayer, Leverkusen
Hostamycin					Hoechst, Frankfurt
Pasimyxin					Robisch, München
Solcomycin					Hormon-Chemie, Mchn.
Supracillin					Grünenthal, Stolberg
Cobiotic 0,5 g	300.000 E	100.000 E	0,5 g		Pfizer
Pasimyxin schwach					Robisch, München
Ambocillin S	300.000 E	100.000 E	1,0 g		OWG-Chemie, Kiel
Cobiotic 1,0 g					Pfizer
Doublemycin f.					Heyl
Fortemycin					Bayer, Leverkusen
Hostamycin f.					Hoechst, Frankfurt
Pasimyxin forte					Robisch, München

Alle diese Präparate sind als Trockensubstanz im Handel.

Darüber hinaus sind einige weitere Präparate im Handel, die ausser verschiedenen Antibiotika-Anteilen noch sonstige Zusätze haben, denen eine bestimmte Wirkung zugeschrieben wird. So setzt Hoechst einem Teil seiner Antibiotika das Eiweissabbauprodukt Omnadin zu, das eine bessere Resorption nach i. m. Injektion bewirken soll. Den gleichen Zweck soll Rutinon erfüllen, während dem Zusatz von Dimethylaminophenazon ein lokal analgetischer Effekt zugeschrieben wird.

Präparat	Penicillin - Anteil		Streptomycin - Anteil		Sonstige Zusätze	Hersteller
	Procaïn- Penicillin	Penicillin G Na	Streptomycin- cin-Sulfat	Dihydrostrepto- mycin-Sulfat		
Ambocillin	225.000	75.000	0,4 g			OWG-Chemie, Kiel
Omnamycin	400.000	100.000	0,5 g		Omnadin	Hoechst, Frankfurt
Omnamycin 1/2	200.000	50.000	0,25 g		Omnadin	Hoechst, Frankfurt
Omnamycin Manole	500.000	-	0,5 g		Omnadin	Hoechst, Frankfurt
Peni-Strept	-	200.000	0,3 g			Heyl, Berlin
Solcomycin	400.000	100.000	1,0 g			Hormon-Chemie, München
Rutimycin mit Amulsin	-	200.000	0,4 g		Dimethyl- amino- phenazon + Rutinon + Amulsin	

Jedoch gibt es auch Kombinationen, die neben Penicillin G und Procaïn-Penicillin sowie Dihydrostreptomycin-Sulfat auch Streptomycin-Sulfat enthalten.

Dieses sind folgende Handelspräparate:

Präparat	Penicillin - Anteil Procain - Penicillin Penicillin G Na	Streptomycin - Anteil Streptomycin-Sulfat	Sonstige Zusätze Dihydrostreptomycin-Sulfat	Hersteller
Dubiotic forte	300.000 100.000	0,5 g	0,5 g	Lachmann, Hamburg
Dubiotic spez.	300.000 100.000 (K)	0,25 g	0,25 g	Lachmann, Hamburg
Mycipen	400.000 100.000 (Na)	0,25 g	0,25 g	Penicillin-Gesellschaft Göttingen
Neofortecillin	400.000 100.000 (K)	0,25 g	0,25 g	Bayer, Leverkusen
Neofortemycin	300.000 100.000 (Na)	0,5 g	0,5 g	Bayer, Leverkusen
Omnamycin S	400.000 -	0,25 g	0,25 g	Omnadin Hoechst, Frankfurt

Zwei Kombinationspräparate, die in Deutschland jedoch bisher keine grössere Bedeutung erlangt haben, sind: Entera-strept (Heyl, Berlin), das eine Kombination von Streptomycin-Salzen für die perorale Applikation darstellt und 0,05 g Streptomycin pro Tablette enthält sowie Streptomagna, Wyeth, (Asche), das, neben Dihydrostreptomycin-Sulfat, Bolus alba als Adsorbens und Pectin als Quellsubstanz enthält.

Besondere Sorgfalt hat man den für die Inhalation gedachten Zubereitungen gewidmet, wobei der Tatsache, dass Penicillin auch vom Respirationstrakt aus resorbiert wird, Streptomycin dagegen nicht, besondere Beachtung geschenkt wurde. So ist es möglich, die auf der Schleimhaut von Trachea und Bronchien sitzenden Erreger lokal anzugreifen (Streptomycin-Anteil) und ausserdem die sich haematogen ausbreitende Infektion gleichzeitig mit ausreichend hohen Penicillin-Blutspiegeln anzugreifen. Weitere Zusätze zu den Inhalaten bzw. Aerosolaten sollen die Verteilung verbessern oder möglichen Nebenwirkungen vorbeugen.

Im Handel sind:

Aerosolat Penicillin + Streptomycin	500 E Penicillin G + 0,5 g Dihydrostreptomycin-Sulfat, Dr. Wachter, Bad Ems,
Leucocillase soluble	50.000 E G, 0,25 g Streptomycin-Sulfat, 0,25 g Dihydrostreptomycin-Sulfat, 15 E Trypsin, Penicillin-Gesellschaft, Göttingen,
Inhalopen	50.000 E Antihistamin-Penicillin, 150.000 Oxyprocain-Penicillin, 0,5 g Dihydrostreptomycin, 2 mg Thyrothricin, Chemie Grüenthal, Stolberg.

Die Dosierung bei diesen Zubereitungen richtet sich jeweils nach der Schwere des zu behandelnden Krankheitsbildes. 1 - 2 mal täglich wird der Inhalt von 1/2 bis einer ganzen Handelspackung - die obigen Angaben beziehen sich jeweils auf den Inhalt einer Ampulle - inhaliert bzw. mittels Aerosol appliziert.

Schliesslich gibt es auch noch einige lokal anwendbare Penicillin-

Streptomycin-Kombinationen:

Die Penicillin-Gesellschaft, Göttingen, macht Leukocillase-Kegel forte mit 2.000 E Procain-Penicillin G, 0,002 g Dihydrostreptomycin, 0,025 E Trypsin und Saccharum lactis zur antibakteriellen Wund- oder intravaginalen Fluorbehandlung.

Die gleiche Firma stellt für die Anwendung in der Chirurgie und Otologie als antibakterielle Tamponade von Wundhöhlen eine Leukocillase-Plombe her. Diese enthält 50.000 E Penicillin G Ka., 0,025 g Streptomycin-Sulfat, 0,025 g Dihydrostreptomycin-Sulfat, 10 E Trypsin + Methylzellulose.

Robisch in München macht für die Lokalthherapie von Pasimyxin eine Augensalbe "gelb", Wundkegel "gelb" und Salbe "gelb". Ausserdem gibt es für die Anwendung speziell in der Ophthalmologie Kombinationen von Penicillin und Streptomycin in Form von Augensalben. Die Peni-mycin-Augensalbe wird von Dr. Winzer, Konstanz, und die Supracillin - Augensalbe von Grünenthal, Stolberg, hergestellt.

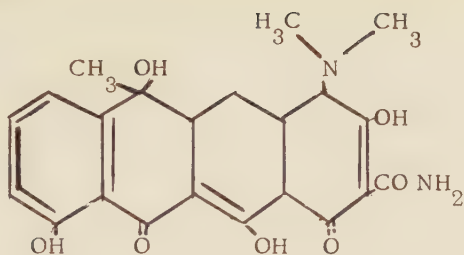
Zusammenfassend kann zu Streptomycin gesagt werden, dass dieses Antibiotikum zwar in der Hinsicht einen Fortschritt darstellt, als die Zahl der antibiotisch erfassbaren Mikroorganismen deutlich erhöht werden konnte. Eine Anzahl wirklich wichtiger humanpathogener Keime wird aber weder durch Streptomycin, Penicillin oder ein Sulfonamid, noch durch die Kombination dieser Stoffe miteinander erfasst, bleibt also unbeeinflusst. Diese Tatsache war letzten Endes neben dem Forscherdrang der Bakteriologen und Chemiker mit dafür verantwortlich, dass weitere Antibiotika gesucht und schliesslich auch gefunden wurden.

C) Die TETRACYCLINE

In der Gruppe der Tetracycline müssen wir vier voneinander nur im Hinblick auf die chemische Struktur verschiedene Abarten unterscheiden. Diese zeigen zwar bei bakteriologischen in vitro-Untersuchungen hinsichtlich ihrer antibakteriellen Aktivität und auch in Bezug auf die Breite des von ihnen erfassten Wirkungsspektrums kaum Unterschiede voneinander. Infolge ihres wenn auch geringgradig unterschiedlichen molekularen Baues, ihrer voneinander abweichenden pharmakologischen, chemisch-physikalischen und auch einiger weniger biologischer Eigenschaften müssen diese 4 Substanzen jedoch voneinander getrennt werden.

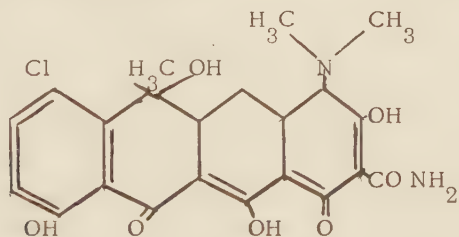
Erstmalig beschrieb STEPHENS im Jahre 1952 das Tetracyclin mit der

Strukturformel:

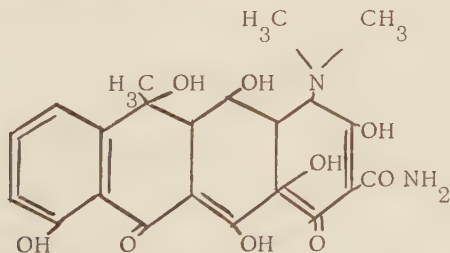


- CA) Es wurde zunächst aus dem bereits früher bekannten Chlortetracyclin (Aureomycin) durch Hydrierung - Ersatz des Chloratoms durch ein H-Atom - gewonnen. Später fand man dann, dass es auch durch eine in Texas vorkommende Streptomyces-Art produziert wird.

Die zunächst gefundenen beiden Substanzen waren das Chlortetracyclin (Aureomycin) mit der Formel:



und das sich nur durch den Ersatz des Chlor-Atoms durch eine Hydroxylgruppe von dem Aureomycin unterscheidende Oxytetracyclin (Terramycin) mit der Strukturformel:



Die chemische "Verwandtschaft" dieser drei Körper ist bereits durch die

so weitgehend gleichartigen Strukturformeln und den gemeinsamen Namen "Tetracyclin" angedeutet, den sie aufgrund der allen diesen Produkten eigenen vier 6er Ringen führen. Die Verwandtschaft wird aber noch unterstrichen durch eine ganze Reihe übereinstimmender Faktoren und Eigenschaften der vier Tetracycline:

- a) Ihr Wirkungsspektrum ist fast gleich. Es umfasst die grampositiven und -negativen Bakterien und Kokken, einige grosse Viren, die Rickettsien und mehrere Protozoenarten.
- b) Resistente Stämme gegen eines der vier Tetracycline sind es in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle auch gegen die drei anderen (sogenannte Kreuzresistenz).
- c) Bei gleicher Dosierung ist auch die therapeutische Wirksamkeit, d.h., die antibakterielle Aktivität, gleich gross.
- d) Alle vier Tetracycline machen nur geringe Nebenwirkungen und haben die gleich niedrige Toxizität.

Wenn im folgenden dennoch die einzelnen Produkte getrennt besprochen werden, so geschieht das aus dem Grunde, weil nur so die wenigen, dennoch bestehenden Unterschiede deutlich herausgearbeitet werden können. Nur dann, wenn der Kliniker diese Unterschiede kennt und berücksichtigt, kann eine optimale antibiotische Therapie mit diesen Präparaten betrieben werden, die wegen der Breite ihres Wirkungsspektrums auch als Breitspektrum-Antibiotika bezeichnet werden.

Ein Unterschied soll aber hier noch erwähnt werden:

Oxy- und Chlortetracyclin konnten bisher nicht synthetisiert werden. Sie werden - heute natürlich auf grosstechnischem Wege - aus verschiedenen Streptomyces-Arten auf biologisch fermentativem Wege gewonnen. Tetracyclin dagegen wurde zunächst katalytisch aus Chlortetracyclin gewonnen, erst zu einem späteren Zeitpunkt fand man dann auch den Pilz, der diesen Stoff produziert.

Pyrrilidino-Methyl-Tetracyclin ist ein rein synthetisches Produkt.

CB) TETRACYCLIN

a) Wirkungsspektrum und Wirkungsweise:

Tetracyclin wurde 1952 erstmals beschrieben und 1953 im Hinblick auf seine Eigenschaften in vitro und in vivo überprüft. Das Wirkungsspektrum wurde bereits umrissen (s. oben). Tetracyclin ist in vitro jedoch gegen-

über *Escherichia coli*, Shigellen und *Proteus* etwas wirksamer als Oxytetracyclin und Chlortetracyclin. Bei den in vivo erreichbaren und zu verantwortenden Konzentrationen wirkt Tetracyclin bakteriostatisch, erst eine 30 - 70fache Steigerung der Dosis bewirkt - in vitro - eine Bakterizidie. Das ist in vivo jedoch unmöglich. *Pyocaneus* ist meistens resistent, gegen *Proteus* ist Tetracyclin nur selten wirksam.

b) **Chemie:**

Tetracyclin ist eine amphotere Substanz mit der Summenformel



Sein Molekulargewicht beträgt demnach 440. Es bildet mit Basen und Säuren gut lösliche Salze und ist vor allem als Hydrochloridsalz im Handel. Chemisch fermentativ kann es auch aus Chlortetracyclin hergestellt werden, nicht jedoch aus Oxytetracyclin. Fermentativ wird es durch eine *Streptomyces*art produziert.

c) **Stabilität:**

Tetracyclin ist im sauren Milieu gut haltbar. Während jedoch bei steigendem pH und besonders jenseits des Neutralpunktes im alkalischen Milieu Oxytetracyclin und Chlortetracyclin schnell inaktiviert werden, hält Tetracyclin sich bis zum Neutralpunkt lange stabil, nicht dagegen im alkalischen Bereich. Höhere Temperaturen und längere Lagerzeit vermindern die Aktivität des Produktes. Kochen (15 Minuten bei 100°) inaktiviert Tetracyclin zu 55 - 63 %. Alle diese Daten sind jedoch für die Klinik weniger von Wichtigkeit. Man muss sie für die Aufbewahrung und für die Zubereitung der Darreichung aber berücksichtigen.

d) **Pharmakologie:**

Die Resorption von Tetracyclin geht rasch vor sich und ist ausserordentlich gut, so dass relativ kurzfristig ausreichende Serum- und Gewebsspiegel erzielt werden können. Nach der Gabe von 500 mg per os sind innerhalb von 1 - 2 Stunden Blutspiegel von 0,5 - 2,0 mg% erreichbar, eine Grössenordnung, die zuverlässig bakteriostatisch wirkt. Mehrfache Gaben in gleicher Höhe haben zwar einen kumulativen Effekt, die Blutspiegelwerte bleiben wohl für längere Zeit etwas höher, Serumkonzentration und Dosiserhöhung gehen jedoch nie parallel.

Dagegen sind hohe und höchste Blutspiegel durch die i. v. Verabreichung zu erzielen. 500 mg, alle 6 - 12 Stunden gegeben, führen zu Serumspiegeln bis zu 40 mg%. Dies sind Werte, wie sie weder mit Oxytetracyclin noch mit Chlortetracyclin zu erreichen sind. Sie halten darüber

hinaus verhältnismässig lange an, noch nach 12 - 24 Stunden sind Werte von maximal 16,0 und minimal 0,5 mg% messbar.

Die Diffusion von Tetracyclin ist besser als die von Oxytetracyclin und Chlortetracyclin. 3 - 10 % der Serumkonzentrationen kann man im Liquor messen, und nach i. v. Injektion liegen diese Werte in therapeutisch unbedingt ausreichenden Grössenordnungen. In der Pleuraflüssigkeit fanden sich bis zu 50 % der Blutspiegelwerte, die Placenta stellt keine hemmende Schranke dar, im Fetalblut finden wir 50 - 75 % der Werte des mütterlichen Serums wieder.

Auch Ascites und Speichel zeigen genügend hohe Konzentrationen. Maximale Werte findet man ausserdem in der Lebergalle.

Die Ausscheidung von Tetracyclin findet vorwiegend über die Niere statt und bereits 2 Stunden nach der Verabreichung finden wir im Harn ausreichend hohe Spiegel. In 12 Stunden passieren 10 - 20 % des zugeführten Tetracyclins die Niere in aktiver Form. Dabei erreichen die Urinspiegel 200 - 300 mg% und mehr, und noch nach 4 - 5 Tagen ist Tetracyclin, wenn auch nur noch in Spuren, im Harn nachweisbar.

e) Nebenwirkungen:

In 5 - 10 % der Fälle kommt es nach Gaben von Tetracyclin zu Magen-Darmsymptomen, wie Nausea, Brechreiz und Diarhoeen. Auf ein verstärktes Wachstum von resistenten Staphylokokken und vor allem Monilien - *Candida albicans* - nach Verdrängung der physiologischen Darmflora und die dadurch ermöglichte Superinfektion haben in letzter Zeit verschiedene in- und ausländische Autoren hingewiesen. Allergische Erscheinungen werden bei 2 - 4 % aller Behandelten beobachtet. Toxische Erscheinungen sind bei der vorgeschriebenen Dosierung - und auch nach der chemischen Konstruktion des Präparates - kaum zu erwarten und nehmen nur selten bedrohliche Formen an.

f) Richtlinien zur Therapie, Darreichungsformen, Dosierung:

Die orale Medikation ist die optimal wirksame. Dabei ist eine Verabreichung von 1 g pro die in 4 Einzelgaben von je 250 mg alle 6 Stunden am wirksamsten. Magenunlösliche Dragees werden besser vertragen als Tabletten.

Bei Kindern gibt man 10 - 20 mg/kg Körpergewicht, ebenfalls in 4 Tagesdosen. Wenn - auch bei Erwachsenen - die Infektion auf diese Medi-

kation hin nicht schnell genug beseitigt werden kann oder wenn es sich um schwerere Infekte handelt, sollte die Tagesdosis verdoppelt bzw. verdreifacht werden und die Einzelgaben in kürzeren Abständen aufeinanderfolgen.

- g) Die i. v. Medikation ist besonders bei solchen Krankheitsbildern angezeigt, wo schnell hohe Blutspiegel erforderlich sind. Auch kann sie bei empfindlichen Patienten zur Umgehung von Nebenwirkungen von Seiten des Magen-Darm-Traktes erforderlich werden. Aus Toxizitätsgründen und wegen der evtl. möglichen Belastung des Kreislaufes sollte Tetracyclin nie schneller injiziert werden als 20 mg pro Minute. Demnach würde man für die Verabreichung von 500 mg, die 1 - 2 mal täglich gegeben werden müssen, jeweils eine Injektionszeit von 25 Minuten benötigen, was für Arzt und Patienten gleichsam eine Belastung darstellt. Die maximal injizierbare Menge pro Tag beträgt 2 g. Die i. v. zu verabreichenden Lösungen sind vor jeder Injektion frisch anzusetzen, 100 mg lösen sich optimal in 10 ccm Lösungsmittel. Am besten und ungefährlichsten ist die i. v. Verabreichung mittels einer langsam einlaufenden Dauertropfinfusion.

Die i. m. Therapie wird in fast allen Fällen die i. v. Gabe ersetzen können, sie ist dort angezeigt, wo spezielle Verhältnisse - z.B. die Unmöglichkeit peroraler Zufuhr post operationem oder schlechte Venenverhältnisse - die i. v. Zufuhr unmöglich machen. Dabei erzielt man mit einer einmaligen Gabe von 250 mg therapeutisch bereits völlig ausreichend hohe Blutspiegel. Eine Verdoppelung der Dosis ist jedoch möglich. Schon allein wegen der Häufigkeit der Klagen über die Schmerzhaftigkeit der i. m. Darreichung, auch wenn diese lege artis vorgenommen wurde, wird man so schnell wie möglich wieder zur peroralen Medikation übergehen. Die subkutane Injektion ist wegen der starken Schmerzen, der möglichen Infiltration und der Nekrosenbildung unbedingt zu vermeiden.

Einige lokale Anwendungsformen wie Salben, Augensalben und Schüttelmixturen haben weniger Bedeutung erlangt als die perorale und parenterale Verabreichung, das Kernstück der Tetracyclin-Therapie.

h) Handelspräparate:

Die ersten Präparate auch auf dem deutschen Markt waren:

Achromycin, Lederle
und
Tetracyn, Pfizer.

Schnell folgten weitere Firmen, die sich bereits auf dem Antibiotika-Sektor betätigt hatten, und heute umfasst der deutsche Arzneimittelschatz das

und Hostacyclin, Hoechst
Tetracyclin, Bayer.

Diese vier Präparate haben in der Bundesrepublik nicht nur die gleichen Preise sondern natürlich auch weitgehend aneinander angeglichen Handelsformen mit gleichen Konzentrationen. So gibt es für die

a) perorale Behandlung

Kapseln mit 150 und 250 mg

Dragees mit 250 mg.

eine Saftform, von der 1 Teelöffel = 5 ccm 250 mg Tetracyclin,

Tropfen, von denen 1 ccm 100 mg Tetracyclin enthält.

b) parenterale Behandlung

Ampullen mit 100, 250 und 500 mg Trockensubstanz für die i. v. Verabreichung,

Ampullen mit 100 mg Tetracyclin HCl für die i. m. Verabreichung.

i) Tetracyclin SF

Die Therapie von Infektionskrankheiten erschöpft sich nicht nur in der Bekämpfung der pathogenen Mikroorganismen. Es ist wichtig, gleichzeitig auch den Abwehrmechanismus des Patienten zu mobilisieren. Normalerweise nimmt der Mensch heute eine sowohl ernährungsphysiologisch richtig zusammengesetzte wie auch kalorisch ausreichende Kost zu sich. Bei besonderen Belastungen - und eine solche stellt jede Infektion dar - nutzt er die angebotene Nahrung den speziellen Anforderungen entsprechend besonders gut aus. Er nimmt die für die Stoffwechselfunktionen wichtigen Substanzen in gesteigertem Masse aus der Nahrung auf. Infektiöse Erkrankungen können diese Aufnahme jedoch bisweilen einschränken oder sogar völlig verhindern. Sie können die Resorption von Vitaminen aus der täglichen Nahrung reduzieren. Da die oft verordnete Diät aber vielfach vitaminarm ist, der infolge der Infektion Fieberkranke beim Schwitzen mit der Flüssigkeit noch zusätzliche Mengen der wasserlöslichen Vitamine abgibt, ist ein Vitaminmangel, speziell in Bezug auf den B-Komplex sowie die Vitamine C und K zu befürchten. Diese für die Infektabwehr unbedingt erforderlichen Vitamine müssen also ersetzt werden.

Es ist bekannt, dass die Breitspektrum-Antibiotika durch Unterdrückung

der physiologischen Darmflora die Biosynthese (speziell des Vitamin B-Komplexes) unterdrücken, so dass eine artifizielle Ergänzung dieser Stoffe zur Aufrechterhaltung des Vitamin B-Haushaltes gerechtfertigt erscheint.

Dagegen weisen neuere Arbeiten darauf hin, dass gerade die Zufuhr des Vitamin B-Komplexes einen praktisch idealen Nährboden für nicht obligate Darmkeime, speziell die Pilze bedeutet, für die nach der Vernichtung der physiologischen Keimflora oder auch nur nach der Reduzierung derselben "Futterplätze frei werden". Danach begünstigt also die Vitamin-B-Zufuhr - ohne dass ihre Notwendigkeit für die Aufrechterhaltung der Abwehrmaßnahmen des Organismus bestritten werden soll - die Ansiedlung bzw. Vermehrung der Pilzkolonien im Darm. Man muss die übermäßige Zufuhr von Vitamin B-Komplex also dafür verantwortlich machen, wenn die vorher nur saprophytar im Darm vorhandenen Pilzkolonien plötzlich pathogen werden und ein krankhaftes Geschehen auslösen.

Handelspräparate:

Die Firma Pfizer hat durch Schaffung des Präparates Tetracyclin SF eine Kombination in den Handel gegeben, bei der in einer Kapsel mit 250 mg Tetracyclin folgende Vitaminmengen enthalten sind:

Vitamin C	75	mg
Vitamin B ₁	2,5	mg
Vitamin B ₂	2,5	mg
Nikotinsäureamid	25,0	mg
Vitamin B ₆	0,5	mg
pantothen-säures Calcium	5,0	mg
Vitamin B ₁₂	0,001	mg
Folsäure	0,375	mg
Vitamin K ₃ (Menadion)	0,5	mg

Dieses Präparat gibt es nur für die perorale Anwendung. Seine Indikationen sind die gleichen wie für die Therapie mit dem reinen Präparat, vom Hersteller empfohlen wird jedoch die gleichzeitige Zufuhr von Vitaminen, vor allem für länger dauernde Therapie mit Tetracyclinen, wobei nach dem Erachten des Verfassers dieser Dissertation die Nichtberücksichtigung des "Infektionswechsels" - also die Tatsache, dass die bakterielle Infektion beseitigt und dafür eine solche mit Pilzen in Kauf

genommen wird - als ausgesprochene Unterlassung zu bezeichnen ist.

k) Tetracyclin Bayer mit Polyvitaminzusatz

Auch Bayer gibt zusätzlich zu seinem reinen Tetracyclin ein solches mit Vitaminzusatz in den Handel, das pro Kapsel mit 250 mg Tetracyclin HCl einen Zusatz von Vitamin B-Komplex, Ascorbinsäure und Folsäure enthält, und zwar "in international anerkannter und bewährter Dosierung für schwere Infektionskrankheiten, die erfahrungsgemäss mit einem erhöhten Vitaminbedarf einhergehen". Auch hier wird auf die Möglichkeit der Superinfektion mit Pilzen und die damit verbundenen Gefahren für den bereits geschädigten Patienten mit keinem Wort hingewiesen. Denn die Frage, ob Vitaminzusätze zu Antibiotika erforderlich bzw. gerechtfertigt sind oder ob sie als idealer "Bakteriennährboden" besser foregelassen werden sollten, ist heute wohl sicher entschieden: Der Vitaminbedarf des Menschen ist zugegebenermassen während des Ablaufs einer Infektion deutlich gesteigert und der Verbrauch an Vitaminen zur Aufrechterhaltung der Abwehrreaktionen ohne Zweifel erhöht. So kommen gelegentlich hypovitaminotische Zustände vor, die ohne die gleichzeitige Anwesenheit pathogener Mikroorganismen sicher Veranlassung zu einer Substitution mit einer Vitaminkombination gäben. Avitaminosen jedoch, die ein solches Vorgehen unbedingt erheischen, sind selten. Man sollte sich daher für den Ausgleich der Vitaminbilanz unter einer Infektion Zeit lassen, falls nicht untrügliche Symptome auf den dringenden Bedarf an einem oder mehreren Vitaminen hinweisen.

l) Tetracyclin-Phosphatkomplex

Die Tetracycline als solche besitzen eine starke Affinität zu den Erdalkalien, besonders zum Calcium. So bilden die reinen Tetracycline im Organismus vielfach unlösliche, nicht resorbierbare Komplexsalze. Die weitere Forschung auf dem Tetracyclin-Gebiet hat nun gezeigt, dass der Tetracyclin-Phosphat-Komplex - bzw. eine Mischung von Tetracyclin-Base mit Natrium-Hexameta-Phosphat - die Metallionen zu binden imstande ist, so dass das reine Tetracyclin in freier Form besser resorbiert werden kann. Diese Tatsache führt zu deutlich rascher ansteigenden wie überhaupt höheren Blutspiegeln. Die Diffusion ins Gewebe und die anderen Körperflüssigkeiten ist beschleunigt und erhöht. Dadurch ist eine bessere Beeinflussung auch solcher Infektionsherde möglich, die schwerer erreichbar sind oder von weniger empfindlichen Keimen aufrechterhalten werden.

Die gute Resorption und damit die kurze Verweildauer von aktivem Tetracyclin im Darm hat weiterhin auch eine nur geringfügige Irritation der physiologischen Darmflora zur Folge. Der Phosphatkomplex eignet sich daher nicht zur Behandlung von Darminfekten sowie zur präoperativen Dickdarmsterilisation. Die rasche Resorption und die so ermöglichte frühzeitige Elimination ausreichend wirksamer Mengen von Tetracyclin-Phosphat-Komplex über die Nieren befürworten jedoch die Einreihung der urologischen Infektionen mit an 1. Stelle unter die Indikationen für diese neuere Form des Tetracyclins. Im übrigen gelten die gleichen Anwendungsgebiete wie für das reine Tetracyclin, also speziell die Infektionen mit Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken, mit einer Anzahl grosser Viren, Brucellen und Actinomyces-Arten.

Auch hinsichtlich der Dosierung gibt es keine prinzipiellen Unterschiede zu den anderen Tetracyclin-Präparaten: 12,5 - 20 mg/kg Körpergewicht und Tag sind die übliche Wirkstoffmenge für Erwachsene und Kinder. Meist gibt man die Gesamtdosis auf 4 Einzelportionen verteilt in Intervallen von 6 Stunden. Die Kapselform ist die optimale Darreichungsweise für den Erwachsenen, die Tropfenform die für Kinder, wobei hier folgende Faustregel gilt: Das Kind erhält 3 x täglich je soviel Tropfen wie es Kilogramm wiegt. Die in der Bundesrepublik üblichen Handelspräparate sind:

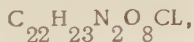
Tetracyclin P, Bayer,
Hostacyclin P, Hoechst,
Achromycin P, Lederle
Tetracyn plus, Pfizer.

CC) CHLORTETRACYCLIN - AUREOMYCIN

- a) Aus dem Kulturfiltrat eines zunächst mit der Nr. A 337 bezeichneten Strahlenpilzes isolierte DUGGAR in den Lederle-Laboratorien 1948 erstmalig das Chlortetracyclin, das den Trivialnamen Aureomycin erhielt. Der Pilz wurde wegen seines von ihm produzierten gelben Farbstoffes, der beim Wachstum auf Agarplatten zu beobachten ist, *Streptomyces aureofaciens* genannt.

b) Chemie:

Aureomycin ist eine goldgelbe kristalline Substanz mit schwach basischem Charakter. Seine Summenformel ist



es hat demnach ein Molekulargewicht von 478. Es ist etwas löslich in Wasser und einigen organischen Lösungsmitteln, unlöslich dagegen in Äther. Im Handel sind das Hydrochlorid sowie das Calciumsalz.

c) Stabilität:

Die kristalline Substanz ist sehr gut haltbar, nicht dagegen die Lösungen von Aureomycin, die nur als Konzentrat des Hydrochlorids im stark sauren Milieu (2,5 - 4,0 pH) und bei 4° für einige Zeit (bis zu 3 Wochen) stabil bleiben. Verschiebungen zum alkalischen hin und höhere Temperaturen beeinflussen die Haltbarkeit in negativem Sinne. So verliert zum Beispiel eine Aureomycinlösung bei pH 8,5 und 25° innerhalb von 2 Stunden 40 % ihrer Aktivität. Auch die verschiedenen Kulturmedien, wie auch Blut und Serum, wirken als Aureomycin-Antagonisten. Es konnte nach Zusatz verschiedener solcher Stoffe innerhalb von 24 Stunden eine Reduzierung der antibiotischen Wirkung um 46 - 96 % nachgewiesen werden. Dagegen gibt es nach den bisherigen Erkenntnissen keine Enzyme aus den Kulturfiltraten resistenter Keime, die Aureomycin inaktivieren könnten.

d) Pharmakologie:

Aureomycin wird nach peroraler Verabreichung gut resorbiert. Bereits 1 Stunde nach der ersten Gabe finden wir wirksame Serumspiegel. 2 - 4 Stunden nach der Applikation sind die Spitzenwerte erreicht. Erst nach 12 - 20 Stunden sinkt der Blutspiegel auf therapeutisch unwirksame Werte ab. Werte von 0,5 - 1,5 mg pro ccm Serum werden als therapeutisch zuverlässig wirksam angesehen.

Die parenterale, speziell die i. v. Verabreichung bewirkt höchste Blutspiegel, und zwar solche, die 8 mal höher liegen als nach peroraler Medikation mit gleichen Dosen. Die Resorption nach rektaler Verabreichung dagegen ist unzuverlässig, so dass von dieser Applikationsart allgemein abgeraten wird.

Aureomycin diffundiert in alle Gewebe und Körperflüssigkeiten. Im Liquor cerebrospinalis wurden verschieden hohe Werte gemessen. Sie sind von der Höhe der Dosis, der Dauer und Art der Verabreichung unabhängig. Im Gegensatz zu vielen anderen Antibiotika diffundiert Aureomycin auch durch entzündlich veränderte Meningen nicht besser als durch die normalen, so dass die Meningitis-Formen nicht zu den Indikationen für Aureomycin zählen.

Im Blut der Nabelvene werden 25 - 50 % der Konzentration aus dem mütterlichen Kreislauf gemessen, die Placenta wird also ohne Schwierigkeiten überwunden. Auch die Muttermilch enthält Aureomycin in dosisabhängigen Mengen. Daran muss bei einer Dyspepsie des Neugeborenen oder des Säuglings evtl. gedacht werden. Pleura- und Peritonealflüssigkeit sowie das Synovialsekret können ebenfalls 25 - 50 % der Blutspiegelwerte enthalten.

Die Ausscheidung von Aureomycin findet mit der Galle, den Faeces und über die Niere statt. Bei inakter Leberfunktion erreichen die Konzentrationen in der Lebergalle die 10fachen Blutspiegelwerte. Der grösste Teil der peroral wie auch der i. v. zugeführten Aureomycinmenge wird auf diesem Wege ausgeschieden.

Über die Nieren verlassen 10 - 15 % des verabreichten Aureomycin den Organismus in aktiver Form. Eine einmalige Gabe von 0,5 g Aureomycin bewirkt Harnspiegel bis zu 100, von 1,0 g bis zu 200 mg%. Höhere Spiegelwerte im Urin werden auch durch massive Dosen nicht erreicht. Entsprechend den hohen Konzentrationen in der Galle finden wir auch in den Faeces 500 - 3.000 mg/g Stuhl. Bei höherer Dosierung und damit Überschreitung des Resorptionsoptimums steigen diese Werte natürlich schnell an. Dadurch kann eine negative Beeinflussung der Darmflora mit ihren bereits geschilderten Gefahren heraufbeschworen werden.

Eine Blockierung der Ausscheidung über die Nieren soll nach BOGER möglich sein. BENEMID zum Beispiel verhindert durch glomeruläre Filtration die Aureomycin-Ausscheidung.

e) Wirkungsspektrum, Resistenz:

Das Wirkungsspektrum von Aureomycin umfasst - ähnlich wie das der anderen Tetracycline - die grampositiven und -negativen Kokken und Bakterien, die Rickettsien, einige grosse Viren und Protozoen. Auch Amöben und Trichomonaden werden beeinflusst, jedoch sind hierfür höchste, in vivo kaum zu verantwortende Konzentrationen erforderlich. Im grossen und ganzen erfasst also Aureomycin das gleiche Spektrum wie Penicillin und Streptomycin, es ist diesen beiden Antibiotika gegenüber jedoch durch seine Wirkung auch auf die gegen Penicillin und Streptomycin resistenten Keimvarianten überlegen. Resistent sind fast regelmässig und auch gegen höchste Aureomycin-Konzentrationen *Proteus vulgaris* und *Pyocyaneus*. Auch nimmt die Zahl der resistenten

Varianten von *Staphylococcus aureus haemolyticus* ständig zu.

In vitro kann eine Aureomycin-Resistenz durch laufende Passagen über Aureomycin-haltige Nährböden nur mühsam gezüchtet werden und braucht zur vollen Entwicklung längere Zeit. Sie nimmt kaum erhebliche Grade an und kann, wenn der Aureomycin-Zusatz zum Nährboden plötzlich entscheidend erhöht wird, meist ohne Schwierigkeiten durchbrochen werden.

Die Wirkungsweise von Aureomycin ist in den im Organismus erreichbaren und zu vertretenden Konzentrationen lediglich bakteriostatisch, nur in vitro kann ein bakterizider Effekt durch entsprechende Konzentrations-Steigerung erreicht werden.

f) Nebenwirkungen:

Magen-Darm-Trakt: Druckgefühl in der Magengegend, Brechreiz, Übelkeit und Erbrechen traten bei den vor 1950 angewendeten älteren Aureomycin-Chargen häufig auf. Auch heute kommen sie noch in 10 - 30 % aller mit Aureomycin behandelten Fälle vor. Sie sind meist auf Reizungen der Schleimhäute des Magens oder Darmes zurückzuführen. Aber auch bei hoch dosierter i. v. Gabe (1,0 g pro Injektion) sieht man diese Symptome. Sorgfältige Indikationsstellung, langsame Injektion und vorsichtige Dosierung schützen vor dem Eintreten dieser Nebenwirkungen. Lokale Reizerscheinungen sind selten. Nach i. m. Gabe kommen sie vor als Dehnungsschmerz. Häufiger aber sehen wir ein Brennen im Verlauf der Vene, in die injiziert wurde. Thrombo- oder Periphlebitiden als Zeichen einer nicht sorgfältig genug vorgenommenen i. v. Injektion sind selten.

In Mund- und Rachenhöhle kann sich nach der peroralen, seltener nach parenteraler Verabreichung eine Veränderung der physiologischen Bakterienflora einstellen. Als Vorboten der gleichen Störungen im Darm zeigt sich dann das Auftreten von resistenten Erregern, vor allem Pilzen, die zu Stomatitis und Glossitis und Mundsoor führen können. Diese sind als erste Anzeichen dafür zu werden, dass möglicherweise auch im Darm eine "Umkehr der Pilz-Bakterien-Relation" (KNOTHE) stattgefunden hat, auf deren mögliche Folgen in einem späteren Kapitel noch eingegangen wird.

Im Harntrakt kommt es gelegentlich zu unangenehmen Sensationen wie Hamdrang, Tenesmen in der Blasengegend und leichte diuretische Wirkung, Symptome, die auch im Tierversuch reproduziert werden

konnten.

Im Bereich der Leber nachweisliche Parenchymschäden sind mehrmals eindeutig auf die Aureomycin-Therapie zurückzuführen gewesen. Sie kommen selten vor, besonders wenn hohe Dosen i. v. und gleichzeitig peroral verabreicht werden.

Irritationen des Vitaminhaushaltes sind möglich, weil zumindest teilweise eine Verdrängung der physiologischen Darm-Bakterien stattfindet, die an der Synthese der Vitamine - speziell B und K - beteiligt sind. Es kann dann zu hypovitaminotischen Zuständen kommen, die jedoch durch eine entsprechende Substitution beseitigt werden können. Jedoch sei auch hier auf das bereits oben hinsichtlich der Vitamine als quasi Bakteriennährböden Gesagte verwiesen. Sicher ist es besser, in solchen Fällen nicht symptomatisch mit Vitaminen, sondern kausal mittels einer artifiziellen Zufuhr von *E. coli* zu substituieren.

Allergische Erscheinungen:

Als fakultatives Allergen kann Aureomycin natürlich allergische Erscheinungen auslösen: Erytheme, ekzemartige Hautveränderungen und Dermatitisen, die während einer Behandlung mit Aureomycin - besonders am Anfang derselben - in Erscheinung treten, sind sicher meist in diesem Sinne zu deuten. Ob die Schleimhautentzündungen, wie sie vorher beschrieben wurden, immer allergischer Ätiologie sind oder zum Teil auf einen tatsächlichen Vitamin B-Mangel zurückgeführt werden müssen, wird von Fall zu Fall zu entscheiden sein. Auch die säurebildenden Hefen können für solche Läsionen verantwortlich gemacht werden. Folgezustände einer Allergie oder auch direkt allergisch bedingt sein können weiterhin Fieberreaktionen, oft sogar stärksten Ausmasses bis 40 und 41° sowie Pruritus vulvae et ani. Alle diese genannten unerwünschten Begleitsymptome sind jedoch bei den heute weitestgehend von Ballast-Stoffen freien Aureomycin-Zubereitungen selten.

Ernstere toxische Nebenwirkungen sind bei Einhaltung der Dosierungsvorschriften unmöglich, es sei denn, dass infolge einer Niereninsuffizienz oder eines Leberparenchymschadens es zu stärkerer Kumulation kommt.

g) Anwendungsformen und Dosierung:

Peroral kann Aureomycin in Form von Kapseln, Sirup, Tropfen, Spersoids mit Schokoladenpulver und Pastillen verabreicht werden.

Die Einzeldosis sollte im Normalfalle 250 mg für den Erwachsenen nicht überschreiten, für die Kontinuität der Wirkung ist die Wiederholung der Einzelgaben alle 6 Stunden angezeigt. Wegen der möglichen Schleimhautirritationen soll Aureomycin nur nach dem Essen, am besten mit etwas Flüssigkeit verabreicht werden. Wenn nicht aus besonderer Indikation auch während der Nacht der 6-Stunden-Rhythmus eingehalten werden muss, sollte die letzte Tagesdosis zur Aufrechterhaltung ausreichender Gewebskonzentrationen verdoppelt werden.

Adsorbentien und Antacida gleichzeitig peroral zu verabreichen ist kontraindiziert. Sie reduzieren die Resorption von Aureomycin erheblich.

Die i. v. Applikation kommt dann infrage, wenn aus irgendeinem Grunde die perorale Therapie nicht möglich ist, vor allem aber, wenn ein fulminanter Verlauf der Infektion die schnellstmögliche Erreichung maximaler Blutspiegel verlangt. Dabei ist dann zu beachten, dass:

- a) die Injektionslösung immer unmittelbar vor der Injektion hergestellt werden muss,
- b) Lösungsmittel (Aqua bidest, physiologische NaCl-Lösung, 5%iger Traubenzucker) keine Erdalkalisalze enthalten dürfen, da sich sonst unlösliche Aureomycinsalze bilden,
- c) 100 mg Aureomycin mit mindestens 10 ccm Lösungsmittel aufgefüllt werden müssen,
- d) eine Dauertropfinfusion nicht mehr als 2 - maximal 4 Stunden Einlaufzeit haben darf, da sonst das in Lösung befindliche Aureomycin inaktiviert wird,
- e) langsam injiziert werden muss - 100 mg in 5 Minuten - um lokale Reizungen zu vermeiden,
- f) die Einzelinjektion nicht mehr als maximal 500 mg beinhalten sollte, um toxischen Schädigungen vorzubeugen,
- g) aus all diesen Gründen möglichst bald auf eine perorale Medikation übergegangen werden sollte.

Die i. m. Verabreichung von Aureomycin ist sowohl in Form der Injektion kleinerer, noch mehr jedoch als Infusion grösserer Mengen äusserst schmerzhaft. Schon aus diesem Grunde sollte sie nicht durch-

geführt werden.

Intrathekal darf Aureomycin nicht gegeben werden, rektal appliziert wird es kaum resorbiert. Lokale Schmerzen und Tenesmen des Enddarmes, Schleimhautreizungen und damit Stuhldrang, lassen auch diese Darreichungsweise als ungeeignet erscheinen. Die lokale Anwendung ist möglich und zeitigt bei entsprechenden Konzentrationen gute Resultate. Es gibt Aureomycin als Salbe, Augen-, Ohren-, Nasentropfen, Augensalbe, Dentalpaste und -Puder, Wund- und Vaginalpuder, Vaginaltabletten, als Pharyngetten, Pastillen und schliesslich als Lösung, die aus wasserlöslichen Tabletten hergestellt werden kann. Fast alle diese Zubereitungen haben einen Paraben-Zusatz, um der Pilzüberwucherung vorzubeugen.

Schliesslich gibt es noch eine Kombination von Aureomycin mit einem Triple-Sulfonamid (ANDAL s.d.), das oft noch dort Erfolge zeigt, wo das Kombinationssulfonamid oder Aureomycin allein nicht zum Ziel kamen.

Das Warenzeichen hierfür ist Aureomycin-Triplesulfa, Hersteller Lederle. In Deutschland ist dieses Produkt nicht im Handel.

a) Terramycin - Oxytetracyclin

Kaum 2 Jahre waren seit der Auffindung von Aureomycin vergangen, da entdeckten FINLAY und seine Mitarbeiter in Bodenproben, die in den Laboratorien von Pfizer, New York, untersucht wurden, einen weiteren Bodenpilz, der wegen seiner rissigen Oberfläche, die er in den Agarkulturen erkennen lässt, *Streptomyces rimosus* benannt wurde. Aus dieser Actinomyces-Art konnte man das Oxytetracyclin isolieren.

b) Chemie:

Terramycin ist eine kristalline Substanz von ausserordentlicher Stabilität. Bei Raumtemperatur behält sie ihre volle Aktivität über 48 Monate, bei 50° über 8 Wochen. Im sauren Milieu bleibt die wässrige Lösung sehr lange aktiv, während sie im neutralen wie alkalischen Bereich bei 37° innerhalb von 2 Stunden zu 50 % inaktiviert wird. Die amphotere Substanz ist schwer, das Hydrochlorid leicht wasserlöslich.

c) Pharmakologie:

Terramycin wird nach peroraler wie i. m. Applikation gut und schnell resorbiert, wirksame Blutspiegel sind bereits nach 1 Stunde erreicht, optimale Werte im Serum finden wir nach 3 - 4 Stunden. Sie fallen

jedoch bereits nach 6 Stunden wieder ab und sind schon vor der 12. Stunde therapeutisch nicht mehr ausreichend wirksam. Durch Steigerung der Dosis kann das Resorption- und Konzentrationsmaximum überschritten werden. Dabei muss dann ein völlig unrationeller Wirkstoffverlust infolge Nichtausnutzung des zur Ausscheidung kommenden Wirkstoffanteils in Kauf genommen und gleichzeitig mit Nebenwirkungen gerechnet werden. Vor allem ist eine schwere Irritation der Darmflora zu befürchten.

Höhere Serumkonzentrationen als nach peroraler Gabe erreicht man durch i. m. Injektion.

Die i. v. Darreichung führt zu optimalen und maximalen Spiegelwerten im Blut, bis zu 10 mg% nach 2 Stunden. Nach HUNT liegen die Resorptionsverhältnisse beim Kinde besonders günstig. Nach rektaler Applikation finden wir keine Blutspiegel, so dass diese Darreichungsform nicht zu empfehlen ist.

Terramycin diffundiert gut in die verschiedenen Körperflüssigkeiten und Gewebe:

Die Blut-Liquorschranke für Terramycin wird bei gesunden Meningen schwer passiert. Man findet in diesem Zustand kaum messbare Liquorkonzentrationen. Die guten Resultate, die mit Terramycin bei Meningitiden erzielt wurden, lassen aber darauf schliessen, dass entzündlich veränderte Meningen besser passiert werden.

Gute Diffusionsverhältnisse in das Pleuraexsudat finden wir nach peroraler Gabe. Genau wie in der Peritonealflüssigkeit werden hier bis zu 50 % der Serumkonzentrationen gefunden.

Im fetalen Kreislauf können - abhängig von Dosis und Behandlungsdauer - 50 - 100 % der Konzentration des mütterlichen Blutes nachgewiesen werden, was auf eine hervorragende Diffusion durch die Placenta hinweist. Auch in der Synovialflüssigkeit, im Kammerwasser des Auges, im Speichel, in der Muttermilch sowie in den Sekreten der verschiedenen Schleimhäute kann Terramycin, wiederum dosisabhängig, in therapeutisch ausreichenden Konzentrationen auftreten.

Die Ausscheidung erfolgt wie bei den meisten Antibiotika über die Galle, mit den Faeces und dem Urin. Bei intakter Leber finden wir in der Lebergalle die 10fache Konzentration wie im Blut. Bei Leberparenchymschäden kann die Exkretion stark verzögert sein. Höchste Konzentrationen

nen - bis zum 1.000fachen Wert der Blutspiegel - treffen wir in den Faeces an, wo auch die oft unnötigerweise überschüssig verabreichten Terramycinmengen aufzufinden sind, die evtl. zu unerwünschten Erscheinungen der physiologischen Flora führen.

Bei funktionstüchtigen Nieren finden wir innerhalb von 24 Stunden bis zu 35 % der verabreichten Terramycinmenge biologisch aktiv im Harn wieder. Konzentrationen von 400 mg% können bereits nach einmaliger Gabe von 2,0 g Terramycin erreicht werden, Harnspiegelwerte, die therapeutisch ausserordentlich gut wirksam sind. Mehrere Autoren berichteten, dass die Harnspiegel den 100fachen Wert der gemessenen Blutspiegel erreicht haben.

d) **Wirkungsspektrum:**

Das Wirkungsspektrum von Oxytetracyclin umfasst - wie auch das der beiden bisher schon beschriebenen Tetracycline - die grampositiven und -negativen Bakterien und Kokken, Aerobier und Anaerobier, Spirochäten, grosse Virusarten, Rickettsien, einige Protozoen und Helminthen (Oxyuren). Seine tuberkulostatische Wirkung ist deutlich schwächer als die von Streptomycin.

Terramycin wirkt in vivo immer nur bakteriostatisch, bakterizide Konzentrationen sind nur in vitro erreichbar.

Eine Resistenz gegen Terramycin entwickelt sich - ähnlich wie gegen Penicillin und im Gegensatz zum Streptomycin - nur sehr langsam. Resistente Varianten primär empfindlicher Keimarten sind heute noch - mit Ausnahme verschiedener Staphylokokkenstämme - selten. Kreuzresistenz besteht gegenüber den anderen Tetracyclinen, häufig werden Penicillin- und Streptomycin-resistente Keime besonders gut beeinflusst. Gegenüber *Proteus vulgaris* und den meisten *Pyocyaneus*-Stämmen ist Terramycin unwirksam.

e) **Nebenwirkungen, Toxizität:**

Die Toxizität von Terramycin ist relativ gering. Bei sorgfältiger Applikation und Einhaltung der sehr genauen Dosierungsvorschläge sind toxische Schädigungen absolut vermeidbar.

Irritationen der Schleimhäute des Verdauungstraktes treten seltener auf als nach Aureomycin. Man kann sie meist ganz vermeiden, wenn man bei bekannt magenempfindlichen Patienten die Einzeldosen verkleinert bzw. das Präparat öfters am Tag verabreicht, zum Beispiel 8mal 1,

statt 4 mal 2 Kapseln. Auch die gleichzeitige Gabe von Milch, Kakao oder einer kleinen leichten Mahlzeit wirkt sich in dieser Richtung positiv aus.

Ernster zu bewerten ist auch bei Terramycin die dosisabhängige unerwünschte Wirkung auf die Darmflora mit der bereits vorher geschilderten Möglichkeit der Überwucherung pathogener Pilze oder resistenter Bakterien. Die Symptome der Affektionen des Magen- Darmkanals sind Unwohlsein, Druck bis krampfartige Schmerzen in der Magengegend, Nausea und Erbrechen können erste Vorboten ernsterer Erscheinungen sein, die eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich machen können. Das Auftreten resistenter Staphylokokken unter der Terramycin-Therapie sollte zumindest zum Übergang auf ein anderes Antibiotikum veranlassen.

Lokale Reizerscheinungen sind selten, sie werden in 8 - 10 % der Fälle beobachtet. Der Schmerz nach der i. m. Injektion, Thrombophlebitiden oder sonstige Irritationen der Gefässwand nach i. v. Verabreichung sind die häufigsten Bilder. Tiefe i. m. bzw. langsame i. v. Injektion helfen diese für den Patienten unerfreulichen und unnötigen Belastungen vermeiden.

Schleimhautentzündungen in Mund- und Rachenraum kommen in der Form wie bei Aureomycin geschildert auch nach der Terramycin-Anwendung gelegentlich vor. Allergische Reaktionen sind möglich, ihre Symptomatik wurde bereits beschrieben. Sie treten nach Terramycin deutlich seltener auf als zum Beispiel nach Aureomycin und den anderen Antibiotika. Meist handelt es sich nur um Hauterscheinungen mit etwas Fieber, Symptome, die sich leicht beherrschen lassen.

Bei Aureomycin und Tetracyclin hat die Verfütterung von Fermentationsrückständen in der Schweine- und Geflügelzucht grosse Bedeutung erlangt. Beide fördern das Grössenwachstum der Tiere.

f) Anwendungsformen und Dosierung:

Die perorale Verabreichung ist die Applikationsart der Wahl. Man sollte sich hierfür einige Standardregeln merken:

- a) Terramycin soll nie auf leeren Magen gegeben werden, am besten verabreicht man es mit einer kleinen Mahlzeit oder mit Milch oder Kakao.

- b) Als Einzeldosis sollen 250 mg nicht überschritten werden. Man kann eher mit der Dosis zurückgehen und dafür die Einzeldosen in kürzeren Abständen aufeinander folgen lassen als sie unnötigerweise erhöhen.
- c) Ein Intervall von 6 - 8 Stunden muss eingehalten werden, um einem Blutspiegelabfall vorzubeugen.
- d) Eine Sicherheitsbehandlung von 2 Tagen nach der Entfieberung mit reduzierten Dosen ist zur Rezidivprophylaxe angezeigt.
- e) Adsorbentien, wie Kohle oder Aluminium-Hydroxyd sind kontraindiziert. Natrium-Bicarbonat dagegen erlaubt.

Die gebräuchlichsten peroralen Darreichungsformen sind Tetracyclin-Hydrochlorid-Kapseln und -Tabletten mit der amphoteren Substanz für Erwachsene und Tropfen für Kinder.

Zur i. m. Gabe geht man über, wenn die perorale Applikation nicht möglich oder aus bestimmten Gründen - zum Beispiel post operationem - kontraindiziert ist. Auch ein foudroyanter Verlauf des Infektionsgeschehens kann dazu zwingen.

Der Ampulleninhalt von 100 mg Tetracyclin HCl + 50 mg Procain HCl wird in Intervallen von 6 - 12 Stunden, nicht mehr als 400 mg pro die, verabreicht. Optimal ist die Lösung von 100 mg in 3 ccm physiologischer NaCl-Lösung oder Aqua bidest. Der pH-Wert dieser Lösung liegt bei 8,7, bei 4°C hält sich die fertig zubereitete Injektionsform 5 Tage.

Zu beachten ist, dass die i. m. Form keinesfalls i. v. verabreicht werden darf. Ausserdem ist eine eventuelle Procain-Empfindlichkeit vorher auszuschliessen. Infolge der guten Resorption und der Ausscheidung vorwiegend über die Galle sind auch nach der parenteralen Verabreichung Darmstörungen möglich.

Die i. v. Gabe sollte für schwerste Infektionen aufgehoben werden und auf diese beschränkt bleiben. Der Inhalt der i. v. -Ampullen (250 bzw. 500 mg) muss zunächst in 20 ccm Lösungsmittel gelöst und dann weiter auf 100 ccm verdünnt werden, so dass eine Endkonzentration von maximal 5 mg pro ccm Lösungsmittel - Aqua bidest., physiologische NaCl-Lösung, 5 %iger Traubenzucker - gewährleistet bleibt. Keine anderen Lösungsmittel verwenden, der fertigen Injektionslösung dürfen keine anderen Substanzen zugesetzt werden. Die Injektion muss langsam er-

folgen, maximal dürfen i. v. pro Minute nicht mehr als 100 mg verabreicht werden. Optimale Applikationsmöglichkeit ist die Dauertropf-Infusion von 250 bzw. 500 mg in 500 bzw. 1.000 ccm Flüssigkeit. Die zu rasche i. v. Injektion kann infolge der vasodilatatorischen Wirkung von Terramycin zu Blutdruckabfall und damit evtl. zum Kollaps führen. So ist es vorteilhaft, möglichst bald von der i. v. auf die perorale oder zumindest i. m. Gabe überzugehen. Die i. v. applizierbare Form darf niemals i. m., intraartikulär, intraperitoneal, intralumbal oder subkutan gegeben werden.

Lokal kann Terramycin in verschiedenen Formen zur Anwendung gelangen. Wie bei Aureomycin gibt es Augen- und Nasentropfen, Salben, Pastillen, vaginale Applikationsformen, ein Aerosol und Dentalpaste. Für die Lokalbehandlung werden auch gern Kombinationen mit Polymyxin verwendet. Die intrapleurale Anwendung ist ebenfalls möglich, sollte sich aber auf Ausnahmefälle beschränken, weil es dabei häufig zu Schüttelfrost oder zumindest zu Temperatursteigerungen kommt. Verwendet wird hierfür Terramycin i. v., die Dosierung liegt bei 100 - 400 mg pro Instillation, die in 20 - 100 ccm Lösungsmittel verabreicht werden.

Zur Inhalation wird eine Konzentration von 50 mg pro ccm Lösungsmittel empfohlen, man kann diese Menge mehrmals täglich in physiologischer NaCl-Lösung oder Aqua bidest. per Aerosol oder im Inhalator verabreichen. Verwendet wird auch hierfür die i. v.-Form.

g) Terramycin SF

Mit ähnlicher Argumentation wie bei Tetracycl. SF bringt Pfizer auch bei Terramycin die SF-Kombination, d.h., das Tetracyclin mit Multivitamin-Zusatz. Damit soll dem evtl. unter der Infektion auftretenden Vitaminmangel oder der möglichen Hypovitaminose vorgebeugt werden, die durch die erforderliche Diät, die Appetitlosigkeit oder vermehrte Flüssigkeitsausscheidung in Erscheinung treten.

Terramycin SF enthält pro Kapsel mit 250 mg Oxytetracyclin:

Vitamin C	75	mg
Vitamin B ₁	2,5	mg
Vitamin B ₂	2,5	mg
Nikotinsäureamid	25	mg
Vitamin B ₆	0,5	mg

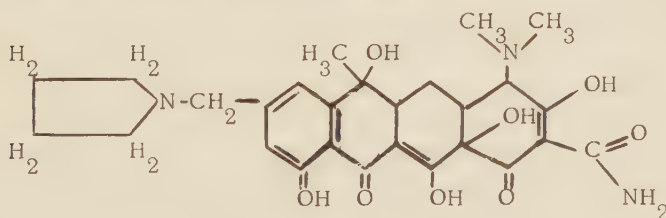
Pantothensaures Calcium	5,0 mg
Vitamin B ₁₂	0,01 mg
Folsäure	0,375 mg
Vitamin K	0,5 mg

Dadurch kann mit einer Tagesdosis von 1,0 g Terramycin SF auch der in der Infektion erhöhte Vitaminbedarf absolut gedeckt werden. Auf das mögliche Überwuchern von Pilzen sei noch einmal hingewiesen.

CF) PYRRILIDINO-METHYL-TETRACYCLIN

Bisher waren der parenteralen Tetracyclin-Therapie besonders dadurch Grenzen gesetzt, dass es sowohl lokal als auch allgemein zwar nicht ausgesprochen schlecht vertragen wurde, dass jedoch besonders bei der i. v. Verabreichung immer relativ grosse Mengen an Lösungsmittel erforderlich waren. Am besten gab man die älteren Tetracycline per infusionem, aber dennoch waren Venen-Reizungen und Thrombosen sowie Unverträglichkeitserscheinungen lokaler Natur die unerwünschten Begleitsymptome.

- In den Laboratorien der Farbwerke Hoechst, Frankfurt, wurde 1958 auf partialsynthetischem Wege ein neues Antibiotikum der Tetracyclin-Reihe gewonnen, das nunmehr auch hoch konzentriert i. m. und i. v. verabreicht werden kann. Seine ganz besonderen Vorteile sind die damit erzielbaren hohen Blutspiegel und die geringe Ausscheidung mit den Faeces. Die physiologische Darmflora bleibt praktisch unberührt.
- Das neue Präparat heisst Reverin und hat die Strukturformel:



Es ist eine nadelförmig kristalline, hellgelbe Substanz, die als amphotere Verbindung mit Säuren und Basen Salze bildet. Sein Schmelzbereich liegt bei 162 bis 165°.

- Besonders hervorragend jedoch - und dadurch wird das Präparat für die Injektionstherapie erst besonders interessant - ist die ausgezeichnete

Wasserlöslichkeit von Reverin. Zum Vergleich zu den bisher bekannten Tetracyclinen seien die folgenden Werte angegeben. Es lösen sich bei 18°C in 1 ccm Wasser:

125 mg Reverin,
12,5 mg Chlortetracyclin,
0,5 mg Tetracyclin.

d) Bakteriologie:

Vergleichsuntersuchungen zeigten, dass Reverin praktisch das gleiche Wirkungsspektrum und die gleiche Wirkungsintensität besitzt wie die anderen Tetracycline. Es ist auch in die Kreuzresistenz zwischen den anderen Tetracyclinen eingeschlossen. Genau wie gegen diese werden die Erreger auch gegen Reverin nur langsam resistent. Die Wirkung von Reverin ist die seines Gesamtmoleküls, denn das reine Tetracyclin wird aus dieser Verbindung nicht abgespalten. Gerade bei den Staphylokokken hat sich jedoch gezeigt, dass Reverin nicht nur die Keime erfasst, die gegen Penicillin, Streptomycin und die verschiedenen anderen Antibiotika resistent waren. Auch einige der gegen Tetracyclin-HCl nicht empfindlichen Keime werden durch Reverin gehemmt. Das antibiotische Wirkungsspektrum ist durch die Auffindung von Reverin praktisch nicht erweitert worden, sondern umfasst wie die älteren Tetracycline die grampositiven und -negativen Kokken und Bakterien, Spirochäten, Rickettsien, einige grosse Virusarten und Protozoen. Dagegen sind *Proteus* und *Pyocaneus* auch gegen Reverin in den meisten Fällen primär resistent. Mengenmässig wird von Reverin genauso viel benötigt wie von den übrigen Tetracyclinen, d.h., alle Tetracycline sind - Milligramm pro Milligramm - einander fast gleichwertig.

e) Pharmakologie:

Der entscheidende Unterschied liegt in der deutlich besseren lokalen Verträglichkeit der reinen Substanz und damit auch der zubereiteten Lösung. So ist es nunmehr möglich, eine Menge, die 250 mg Tetracyclin-HCl entspricht, in nur 10 ccm Aqua bidest. zu lösen und innerhalb von 1 Minute i. v. zu injizieren. Es kommt dabei zu keiner Irritation der Gefässwand. Die gleiche Lösung kann wieder im Gegensatz zu den anderen Tetracyclinen - auch i. m. injiziert werden. Während im Tierversuch die i. m. Aureomycin-Injektion lokale Nekrosen und Gewebsirritationen hervorrief, hat man derartige Erscheinungen nach Reverin nie beobachtet.

Die DL 50 für die akute Toxizität beträgt 160 mg/kg Maus nach i. v. Verabreichung. Die Hunden wiederholt verabreichte und gut vertragene Menge von 25 mg pro kg Gewicht zeigt etwa gleich günstige Verhältnisse für die chronische Toxizität.

Resorption:

Die nach i. m. Gabe erzielbaren Blutspiegel erreichen nicht die Werte, wie sie nach i. v. Injektion gemessen wurden. Sie liegen aber um ein Mehrfaches günstiger als nach peroraler Verabreichung von Tetracyclin-HCl. 24 Stunden nach einmaliger i. v. Injektion behalten die Blutspiegel von Reverin immer noch eine gegen die meisten pathogenen Keimarten therapeutisch ausreichende Konzentration. Ähnlich liegen die Verhältnisse nach i. m. Gabe.

250 mg sind die i. v. Optimaldosis, eine Steigerung wird vom Organismus zwar getragen und zeigt auch zunächst deutlich höhere Blutwerte. Nach 30 Minuten sind diese jedoch von denen nach der Gabe von 250 mg grössenordnungsmässig nicht zu unterscheiden, so dass eine Steigerung der i. v. Dosis über 250 mg praktisch wertlos ist.

Diffusion:

Nach i. m. wie i. v. Verabreichung kann Reverin sowohl im Liquor wie auch in der Pleura- und Peritonealflüssigkeit in therapeutisch ausreichender Konzentration nachgewiesen werden. Die Placenta bildet ebenfalls keine Schranke, und die Spiegel im Fetalblut sind fast genauso hoch wie die im mütterlichen Kreislauf. Besonders gut ist die Ausscheidung in die Galle, und selbst bei einem Verschluss des Ductus cysticus können ausreichende Konzentrationen in der Lebergalle nachgewiesen werden. Eine im Röntgenbild negative Gallenblase ist also keine Gegenindikation gegen die Verabreichung von Reverin. Der hauptsächlichste Teil der Ausscheidung vollzieht sich jedoch über die Niere: Die Urinspiegel erreichen schon nach wenigen Stunden den 10 - 50fachen Wert der Blutspiegel - nach i. v. Injektion natürlich eher als nach i. m. Gabe. Sie liegen noch nach 24 Stunden bei durchschnittlich 70 mg% und damit um ein Mehrfaches über dem in therapeutischer Hinsicht als Minimum geforderten Wert.

Dagegen finden wir im Stuhl - und das ist ein weiterer und entscheidender Vorzug von Reverin - sowohl nach i. m. als auch i. v. Gabe nie höhere Konzentrationen als 10 mg/ccm. Nach Aureomycin dagegen finden wir Werte zwischen 80 und 100 mg/ccm Stuhl. Das beweist,

dass Reverin die physiologische Bakterienflora des Darmes kaum tangieren kann, jedenfalls konnten die in den letzten Kapiteln geschilderten Nebenwirkungen (Pilzüberwucherung) nach Reverin-Gaben bisher noch nicht beobachtet werden. Damit ist zwar dieses hochwirksame Präparat auch für die präoperative Dickdarmvorbereitung ungeeignet, ein Nachteil, der jedoch mit Hilfe der anderen Breitspektrum-Antibiotika leicht zu überwinden ist. Es muss jedoch betont werden, dass Reverin neben diesen deutlichen Vorteilen aber auch noch den einer besonders geringen Streubreite besitzt. Die von Patient zu Patient natürlich unterschiedlichen Spiegel weisen keine so grossen Differenzen auf, wie das nach anderen Antibiotika der Fall ist.

- f) Nebenwirkungen kommen auch nach Reverin vor, sind aber relativ selten und treten fast immer dann auf, wenn hinsichtlich der Diagnosestellung und vor allem der Dosierung Fehler begangen wurden.

Während oder kurz nach der i. v. Injektion wird manchmal ein ätherartiger Geschmack im Mund verspürt, eine Erscheinung, die meist schnell vorübergeht.

Nach zu schneller Injektion kommt es zu Schwindelgefühl, Übelkeit, Erbrechen, zu Gesichtserythem, gelegentlich sogar zum Kollaps. Für die Injektion von 250 mg i. v. muss also unbedingt die Zeit von 1 Minute eingehalten werden.

Andere Nebenerscheinungen sind Frösteln und selten Schüttelfrost. Ob dieses Phänomen im Sinne einer Herxheimerschen Reaktion zu deuten ist, oder welche andere Ursache dafür verantwortlich gemacht werden muss, ist unbekannt.

Reverin i. v. enthält ein Magnesiumsalz, das die Überleitungszeit am Herzen verlängern kann. Daher sollte man bei Patienten, die unter Digitalis oder Strophantin stehen,

- a) die Injektionsdauer für 250 mg i. v. auf 2 Minuten verlängern,
- b) Reverin nicht mit Strophantin in einer Mischspritze verabreichen,
- c) Strophantin falls erforderlich immer nur einige Zeit vor oder nach der Reverin-Injektion geben.

Allergische Erscheinungen kommen wie bei den anderen Antibiotika vor, bei Reverin aber noch seltener. Werden sie rechtzeitig erkannt und in der erforderlichen Weise behandelt (Calcium, Antihistaminika,

Cortison i. v.), sind sie gut zu beherrschen. Man unterlasse jedoch die Anwendung von Calcium bei unter Digitalis stehenden Patienten.

Die von den anderen Tetracyclinen gefürchtete Beeinflussung der Darmflora kommt aus den oben erwähnten Gründen nicht vor.

g) Anwendungsformen und Dosierung:

Reverin für die i. v. Injektion steht in 2 Stärken zur Verfügung, und zwar 250 mg (+ 10 ccm Lösungsmittel für Erwachsene), 100 mg (+ 5 ccm Lösungsmittel für Kinder). Damit sind gleichzeitig auch die allgemein üblichen Tagesdosen, die als voll wirksam anzusehen sind, genannt. Sie können bei schweren Infektionen, besonders bei septischen Zuständen, unter Einschaltung genügend langer zeitlicher Zwischenräume oder Bedenken mehrmals täglich wiederholt werden. Kinder erhalten pro die bis zu 250 mg, maximal jedoch 10 mg/kg Körpergewicht, Säuglinge und Kleinkinder jedoch nie mehr als 100 mg pro die. Während die i. v. Form auch intraartikulär, -pleural oder -peritoneal verabreicht werden kann, sollte man von einer i. m. Injektion immer absehen. Hierfür steht eine besondere Form zur Verfügung.

Reverin i. m. muss immer tief i. m., am besten intragluteal injiziert werden, wozu eine Kanüle von mindestens 4 - 6 cm Länge erforderlich ist. In jedem Falle ist eine Aspiration durchzuführen, da die i. v. Injektion der i. m. Form vermischt werden muss. Nach der i. m. Injektion kommt es gelegentlich zu lokalem Druckschmerz, selbst wenn lege artis injiziert wurde. Meist geht dieser schnell vorüber, und Infiltrate oder gar Abszedierungen wurden bisher nie beobachtet.

Beachtet werden muss, dass die fertig zubereiteten Reverin-Lösungen möglichst schnell verbraucht werden müssen, da ihre Haltbarkeit gering ist.

h) Indikationen:

Nach den aufgezählten Einzelheiten ergeben sich für Reverin folgende Indikationen, wobei die Anwendungsform gleichgültig und nur die Frage nach der Empfindlichkeit der Erreger ausschlaggebend ist: Infektionen des Respirationstraktes, der Lungen, der Pleura und des Pleuraraumes, der Gallen- und der Harnwege und der Meningen, Endocarditiden, septische Zustände, Wundinfektionen, bakterielle Infekte der Lymphwege, des Peritonealraumes und des weiblichen Genitalapparates. Infektionen in der Dermatologie, der HNO-Heilkunde, sind, soweit die Erreger empfindlich sind, absolute Indikationen.

Dazu kommen als spezielle Anwendungsgebiete: Bazillenruhr, Anthrax, Leptospirosen, Brucellosen, Rickettsiosen, die Actinomykose, Pertussis, Scharlach, Gasbrand und Gonorrhoe. Prophylaktisch kann Reverin bei einer ganzen Reihe von Blutkrankheiten Anwendung finden, wobei besonders die Agranulocytose und eine Anzahl von Leukämie-Formen hervorzuheben sind.

Reverin stellt, wenn man die einzelnen hier angegebenen Daten überblickt, also schon einen deutlichen Fortschritt in der antibiotischen Therapie dar, der sich aber vor allem - und man kann beinahe sagen "nur" - auf Verträglichkeit, Wirkungsintensität und -dauer beschränkt. Dabei ist das am meisten hervorstechende Merkmal die nicht mehr erforderliche Verdünnung der Injektions-Lösung zur Vermeidung lokaler Reaktionen. Das antibakterielle Wirkungsspektrum konnte den Tetracyclinen gegenüber nicht verbreitert werden, was speziell hinsichtlich *Proteus* und *Pyocyanus* bedauerlich ist, so dass der Forschung weiter die Aufgabe der Schaffung eines "Totalspektrum-Antibiotikum" offen bleibt.

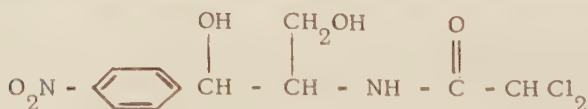
D) ANDERE BREITSPEKTRUM-ANTIBIOTIKA

DA) CHLORAMPHENICOL

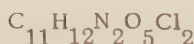
wurde 1947 gleichzeitig von 2 Forschergruppen aus einer *Actinomyces*-art gewonnen, die bis dahin unbekannt war und nach ihrem "Fundort" *Streptomyces venezuelae* benannt wurde.

a) Chemie:

Chloramphenicol kristallisiert in farblosen Blättchen und Nadeln. Es ist das erste und bisher einzige Antibiotikum, dessen vollständige Synthesegelungenis und von dem ausschliesslich die synthetisch hergestellte Form verwendet wird. Es hat die Strukturformel:



Die Summenformel ist also



und das Molekulargewicht demnach 323. Es ist in Wasser schlecht löslich (2,5 mg in 1 ccm bei 25°), gut löslich dagegen in Methyl- und

Äthylalkohol, Butanol, Propylenglykol und Aceton. Da sowohl saure wie auch basische Gruppen im Molekül fehlen gibt es von Chloramphenicol keine wasserlöslichen Salze. Im Handel ist eine 25 %ige Lösung in 50 %igem Dimethylacetamid. Diese ist in alkalischem, neutralem und saurem Milieu gut wirksam und sehr stabil. Von den vier möglichen Isomeren hat bisher jedoch nur dieses, die d-threo-Form, einen antibiotischen Effekt gezeigt.

Die Substanz ist bei Zimmertemperatur ausserordentlich stabil. Bei der Trockensterilisation sollten 130° nicht überschritten werden. Der Schmelzpunkt liegt bei 149 - 53°, im alkalischen Bereich, jenseits von pH 10 wird Chloramphenicol schnell inaktiviert, wie es auch durch enzymatische Hydrolyse - zum Beispiel durch Kulturen von Coli oder Proteus - und die Aminosäure Phenylalanin seiner Wirkung beraubt wird.

b) Pharmakologie:

Die Resorption vom Magen- Darmkanal aus nach peroraler Gabe ist gut. Ein bis zwei Stunden nach der Verabreichung sind bereits Maximalkonzentrationen im Serum nachweisbar, die jedoch - und das ist ein Nachteil von Chloramphenicol - relativ schnell wieder auf subtherapeutische Werte abfallen. Die Resorption ist vollständiger als bei den Tetracyclinen, die Blutspiegelwerte steigen parallel zur Höhe der Dosis an. Im Darm verbleibt relativ wenig, die Stuhlkonzentrationen sind daher gering, Nebenwirkungen durch die Ausschaltung der physiologischen Darmflora also kaum zu befürchten. Als mittlere therapeutisch wirksame Serumkonzentration gelten 10 mg%. Auch nach rektaler Verabreichung wird Chloramphenicol relativ gut resorbiert.

Von einem Blutspiegel von 10 mg% aufwärts ab tritt Chloramphenicol unter normalen Bedingungen in den Liquor über. Dort können unter günstigen Bedingungen 30 - 50 % der Serumwerte erreicht werden. Die Diffusion erfolgt rasch, Spitzenwerte misst man nach 3 - 4 Stunden, bis zu 24 Stunden nach der letzten Gabe werden im Liquor noch therapeutisch ausreichende Konzentrationen gemessen. Nach i. v. Injektion sind die Spitzenwerte im Liquor schneller erreicht. Gute Diffusionsverhältnisse bestehen auch in die Pleura- und Peritonealflüssigkeit, selbst nach peroraler Verabreichung. Ebenfalls ausgezeichnet ist die diaplazentare Diffusion und der Übertritt in die Muttermilch. Im Fetalkreislauf finden wir 30 - 80 % der mütterlichen Serumkonzentration, in der Muttermilch betragen diese Werte durchschnittlich 50 %

des Blutspiegels.

Die Ausscheidung erfolgt über die Galle, die Faeces und zum grössten Teil über die Nieren. Nach oraler Gabe erreichen die Werte in der Lebergalle bis zu 50 % der Serumkonzentration, aber - im Gegensatz zu den Tetracyclinen - vorwiegend in Form inaktivierter Abbauprodukte. In den Faeces fallen bei höherer Dosierung die Werte seltsamerweise ab, was durch die stärkere inaktivierende Fermentwirkung der Darmbakterien gegenüber höheren Konzentrationen von Chloramphenicol zu erklären ist. 90 % der zugeführten Menge finden wir schliesslich im Harn wieder, aber auch hiervon nur 8 - 12 % in biologisch aktiver Form. Nierenfunktionsstörungen und nierenblockierende Substanzen können die Ausscheidung von Chloramphenicol kaum beeinflussen.

c) Wirkung:

Chloramphenicol wirkt in den Konzentrationen, die in vivo erreichbar und zu verantworten sind, bakteriostatisch. Sein Wirkungsspektrum ist in allen pH-Bereichen zwischen 2 und 9 gleich gut und umfasst - wie auch das der Tetracycline - die gramnegativen und -positiven Kokken und Bakterien, grosse Viren, Rickettsien und Spirochäten.

d) Eine Resistenzentwicklung ist auch gegen Chloramphenicol möglich. Sie konnte in vitro jedoch nur durch zahlreiche Passagen auf Spezialnährböden in langsam steigendem Umfang erzielt werden.

In vivo liegen die Verhältnisse ähnlich. Auch hier kommt eine Resistenz nur nach längerer Chloramphenicol-Medikation vor. Sie tritt sehr verzögert auf und erreicht nie erhebliche Ausmasse, so dass sie heute auch klinisch noch kein Problem darstellt.

Kreuzresistenz besteht gegenüber den Tetracyclinen, speziell bei einigen gramnegativen Keimvarianten. Gegen Staphylokokken, auch wenn sie gegen Penicillin, Streptomycin und Tetracycline resistent sind, ist Chloramphenicol sehr häufig noch wirksam. Das ist für die Klinik natürlich ein unermesslicher Vorteil, speziell wenn es sich um die sogenannten "Hospitalkeime" - Varianten von *Staphylococcus aureus* haemolyticus - handelt. Auch gegen eine Anzahl von Proteusstämmen, die ja gegen fast alle Sulfonamide und die bisher bekannten Antibiotika resistent ist, ist Chloramphenicol vielfach wirksam, wenn auch nur in höheren Konzentrationen.

e) Nebenwirkungen kommen bei der üblichen Dosierung selten vor. An

gastrointestinalen Erscheinungen sind bisher bitteres Aufstossen, bitterer Geschmack, Brechreiz und Erbrechen, Meteorismus und Flatulenz sowie Diarrhoeen beschrieben worden. Überempfindlichkeitserscheinungen mit Erythemen und Schleimhautaffektionen - wie Glossitis, Stomatitis, Gingivitis - Ödemen und Pruritus verschiedenster Lokalisation treten gelegentlich ebenfalls auf, wie es auch zum allergisch bedingten Schock kommen kann, wenn auf die Frühsymptome nicht geachtet wird. Das Absetzen der Therapie und die übliche Behandlung helfen immer schnell weiter. Andere Nebenwirkungen sind Trockenheit im Mund, Geschmackssensationen und bei hohen Dosen Akkommodationsstörungen.

Zu beachten sind jedoch die - wenn auch seltenen aber dann vielfach schweren - durch die aromatische Nitrogruppe hervorgerufenen Schädigungen des Knochenmarkes und des peripheren Blutbildes. Am häufigsten wurden bisher aplastische Anaemien beobachtet, seltener kam es zur Ausbildung einer thrombopenischen Purpura, Agranulozytose oder Panmyelophthise. Schuld an all diesen Erscheinungen ist meistens eine Überdosierung - in manchen Fällen wurde bis z 4fachen Tagesdosis verabreicht - und eine übermässig lange Therapiedauer - es wurden Dauerkuren von 1 - 7 Monaten berichtet. Daraus ergeben sich einige absolut wichtige Konsequenzen, die man beachten sollte, bevor Chloramphenicol dem Patienten gegeben wird:

- a) Chloramphenicol nie anwenden bei banalen Infekten oder bei einem chronischen Geschehen. Bei letzterem ist sowieso kein Erfolg zu erwarten.
- b) Bei ätiologisch und bakteriologisch ungeklärten Fällen, bei bekannter Idiosynkrasie oder bei bereits vorhandenen Blutschäden ist Chloramphenicol kontraindiziert.
- c) Nicht anwenden sollte man Chloramphenicol ohne dringendes Erfordernis gemeinsam mit Präparaten, die ebenfalls Blutschädigungen machen können, wie bestimmte Antikonvulsiva, Goldpräparate, Pyramidone, Butazolidin, Nitrophenole, Thiourazil, Antihistaminika, einige Sulfonamide, Conteben, Spasmolytika der Phenothiazinreihe.
- d) Beschränkung der Dosierung: Erwachsene erhalten maximal insgesamt 26 g, Kinder über 7 Tage maximal je 100 mg/kg und Tag. Die Dauer der Behandlung sollte hierbei 10 Tage nie überschreiten.

e) Blutbildkontrollen sind während aber auch noch eine Zeit lang nach der Behandlung mit Chloramphenicol in regelmässigen Abständen erforderlich. Die Schäden an den Blutkörperchen treten oft erst längere Zeit nach Abschluss der Behandlung auf.

f) Anwendungsarten und Dosierung:

Bis vor kurzem war die perorale Chloramphenicol-Gabe die Applikationsart der Wahl. Dafür stehen zur Verfügung:

- a) die Reinsubstanz in Form von Tabletten, Dragees oder in Kapseln, die jedoch bitter schmecken. Daher wird
- b) das Chloramphenicol Palmitat verwendet, und zwar sowohl für die Tabletten - als auch die Suspensions-Form. Diese an sich unwirksame Form, die indifferent schmeckt, wird im Dünndarm fermentativ in wirksames Chloramphenicol umgewandelt und führt über ein langsames Ansteigen zu lange anhaltenden Spitzenwerten und Dauerspiegeln im Blut.

	Druchschnittliche Tagesdosis in g	Tagesdosis in mg/kg Körpergewicht	Durchschnittliches Körpergewicht kg
Erwachsene	1,5 - 4,5	50 (25 - 60)	70
Maximaldosis	3,5 - 4,5	50 - 60	
Optimaldosis	2,5 - 3	30 - 40	
Minimaldosis	1,5 - 2,5	25	
Kinder	0,5 - 2,5	50 - 75 - 100	10 - 35
6 - 12 Jahre	1 - 2,5		20 - 35
3 - 6 Jahre	0,7 - 2		14 - 20
1 - 3 Jahre	0,5 - 1,4		10 - 14
Säuglinge	0,2 - 1	(50 -)100(-150)	3,5 - 10
6 - 12 Monate	0,35-1		7 - 10
3 - 6 Monate	0,25-0,7		5 - 7
0 - 3 Monate	0,2 - 0,5		3,5 - 5

Neu ist die Möglichkeit, Chloramphenicol zu injizieren. Das Succinat als neue Verbindung von Chloramphenicol kann sowohl subcutan, i. m.

und i. v. verabreicht werden, während man bisher die in Dimethylacetamid gelöste Substanz nur ungern - wegen der lokalen Nebenwirkungen - parenteral verabreichte. Das Succinat wird gut vertragen, schnell resorbiert und im Gewebe hydrolysiert. So diffundiert es rasch in den Kreislauf, wo hohe Spiegel eine gute Beeinflussung der Infektionserreger sichern.

Erwachsene erhalten 1,0 g, Kinder 100 mg/kg Körpergewicht, alle 6 - 8 Stunden. Injiziert werden folgende Konzentrationen:

- i. v. 10 %ig,
- i. m. 25 - 40 %ig,
- s. c. 10 %ig.

Bei der rektalen Darreichungsform ist wegen der unsicheren Resorptionsverhältnisse eine Dosiserhöhung um 25 % erforderlich. Diese Anwendungsform empfiehlt sich besonders bei Kindern.

Auch die lokale Applikation ist möglich und hierfür liegen 1 - 2 %ige Salben, 1 %ige Augensalben, 5 %ige Ohrentropfen sowie Reinsubstanzen für die Rezeptur und zur Herstellung von Instillations- und Aerosollösungen vor. Handelspräparate, deren Zubereitungsformen weitestgehend gleich sind - sowohl hinsichtlich der Konzentration, der Packungsgrößen und der Preise - sind:

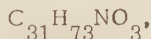
Leukomycin, Bayer,
Chloromycetin, Parke Davis,
Paraxin, Boehringer.

DB) ERYTHROMYCIN

Erythromycin wurde 1952 in den Eli Lilly Laboratorien aus Kulturfiltraten von *Streptomyces erythreus* isoliert.

a) Chemie:

Erythromycin ist eine weisse kristalline Substanz mit basischem Charakter. Summenformel



einem Molekulargewicht von 766, und hat folgende Strukturformel:

Gut dagegen ist die Diffusion in die Pleura- und Peritonealflüssigkeit, wo bis zu 50 % der Serumwerte nachgewiesen werden konnten. Die Ausscheidung über die Galle ist gleichfalls gut und steigt mit der Höhe des Blutspiegels weiter an. Maximalwerte von 64 % des Serumspiegels wurden beobachtet.

Über die Nieren werden bis zu 15 % in biologisch aktiver Form ausgeschieden, höhere Harnspiegel sind durch wiederholte Gaben zu erreichen. Sie sinken jedoch schnell wieder ab. Die Ausscheidung ist nach etwa 6 Stunden praktisch bereits beendet.

Der Grossteil von Erythromycin wird mit den Faeces ausgeschieden, wo man Konzentrationen bis zu 640 mg/g findet. Erythromycin besitzt keinen antibakteriellen Effekt auf *E. coli*, daher tangieren auch die relativ hohen Konzentrationen im Stuhl die Darmflora kaum. Clostridien werden dagegen eliminiert, was sich in der Geruchlosigkeit der Faeces nach Erythromycin-Gaben manifestiert.

Die DL 50 für die akute Toxizität beträgt nach
 peroraler Gabe 3,2 g/kg Maus,
 nach
 i. v. Verabreichung 0,5 g/kg Maus.

Die chronische Toxizität ist ebenfalls ausserordentlich gut; 50 - 100 mg/kg wurden von Hunden bei fortlaufender Verabreichung über 3 Monate hin ohne irgendwelche Nebenwirkungen vertragen.

d) **Wirkungsweise:**

In den im Organismus erreichbaren Konzentrationen wirkt Erythromycin bakteriostatisch. In vitro kann bei verschiedenen Erregern der Übergang in einen bakteriziden Effekt bei genügend hoher Dosierung und entsprechend langer Einwirkungszeit erreicht werden. Erfasst werden vor allem die in der Wachstumsphase befindlichen Keime. Das Wirkungsspektrum umfasst die Mehrzahl der Kokken und Bakterien, nur einige gramnegative Bakterien und die Tuberkelbazillen sind primär gegen Erythromycin unempfindlich. Weiter wirkt es auf die meisten Spirochätenarten, Rickettsien, grossen Viren und einige Protozoen. In den im Organismus zu erreichenden und zu vertretenden Konzentrationen ist es gegen *E. coli*, *Aerobacter aerogenes*, Klebsiellen, Salmonellen und Monilien, aber auch gegen *Proteus* und *Pyocyaneus* unwirksam.

Eine Resistenzentwicklung wurde beobachtet, sie konnte in vitro nur verzögert erreicht werden. In der Klinik liegen die Verhältnisse unterschiedlich. Dort konnte eine Zunahme der Erythromycin-resistenten Staphylokokken in den letzten Jahren von 0 auf 75 % beobachtet werden. Penicillin- und Streptomycin-resistente Erreger sprechen auf Erythromycin aber häufig noch an, eine Kreuzresistenz besteht nur gegen Magnamycin. Eine prophylaktische Kombination von Erythromycin mit Penicillin und Streptomycin konnte den Zeitpunkt des Eintretens der Resistenz deutlich hinauszögern.

e) Nebenwirkungen:

Überempfindlichkeitsreaktionen sind bisher äusserst selten aufgetreten und meistens eine Folge der Überdosierung. Wir finden dann Magen-Darm-Symptome in Form von Brechreiz, Erbrechen, Diarrhoeen und voluminösen Stühlen.

Vereinzelte reversible Leukopenien wurden nach kontinuierlicher Medikation besonders bei Kindern beobachtet. Andere toxische Schäden sind nicht bekannt geworden. Desgleichen kennt man auch bisher keine Kontraindikationen für die Erythromycin-Anwendung. Allergien sind selten, die bisher gesehenen nahmen nur gelegentlich einmal stärkere Ausmasse an.

f) Verabreichungsarten und Dosierung:

Die perorale Gabe von durchschnittlich 1 - maximal 2 g pro die wird in 4 - 6 Einzelportionen verabreicht. Dazu stehen magenunlösliche, säurefeste Dragees mit 100 und 200 mg sowie das Erythromycin-Äthylkarbonat in Form eines Granulates zur Verfügung. Letzteres kann durch die Magen-HCl nicht angegriffen werden und findet auch für die Herstellung der Suspension Verwendung. Auch das Stearat wird für diese Darreichungsform benutzt. Wenn die perorale Medikation auf Schwierigkeiten stösst oder wo schnell hohe Blutspiegel erreicht werden sollen, ist die parenterale, vorwiegend i. v., aber auch i. m. Applikation angezeigt. I. v. verabreicht wird vor allem das Glucoheptonat, das in gelöster Form im Kühlschrank bis zu 7 Tagen ohne Wirkungseinbusse haltbar ist.

Der Inhalt einer Ampulle - in schweren Fällen auch von zwei - ist zunächst in Aqua bidest. zu lösen, dann mit 60 ccm physiologischer NaCl-Lösung aufzufüllen und innerhalb von mindestens 10 Minuten langsam i. v. zu injizieren. Besser ist die Verabreichung per infusionem.

Gleichzeitige Gabe mit Blutersatz-, Herz- oder Kreislaufmitteln ist möglich.

1. m. wird die in Diäthylkarbonat gelöste reine Base verabreicht.
- 2 - 3 mal täglich je 100 mg - das ist der Inhalt einer Ampulle zu 2 ccm - gelten als durchschnittliche Dosierung.

Trotz der Beigabe eines Lokalanaesthetikums kommt es fast regelmässig zu lokalen Schmerzensationen. Daher sollte bei mehrmals täglich erforderlicher Injektion die Injektionsstelle regelmässig gewechselt und ausserdem nie mehr als 2 ccm pro Injektion verabreicht werden.

Vorsicht ist geboten bei allergischer Diathese, denn solche Patienten reagieren auf Erythromycin häufig mit stärkeren Sensationen. Antihistaminika sind daher bei jeder Erythromycin-Behandlung prophylaktisch bereitzuhalten. Lokal ist die Anwendung von Salbe möglich, ausserdem kann intraperitoneal, -pleural oder -artikulär mit 1/8 - 1 %iger Lösung gespült werden, wozu ebenfalls das Glucoheptonat benutzt wird.

g) Indikationen:

Aus den bisherigen Daten ergeben sich für die Anwendung von Erythromycin in seinen verschiedenen Darreichungsformen eine Reihe von Indikationen. Es ist auch wichtig zu wissen, dass der Effekt von Erythromycin nicht - wie das zum Beispiel bei Penicillin und Streptomycin der Fall ist - durch bestimmte Stoffe wie Serum, Penicillinase, Folsäure, Hamstoff, p-Aminobenzoesäure oder Cystein herabgesetzt wird. Bei allen Infektionen, die durch einen der im Absatz Wirkungsspektrum aufgezählten Erreger hervorgerufen werden, ist Erythromycin wirksam und das sind 80 % aller infektiösen Erkrankungen. Grampositive Mikroorganismen sprechen dabei fast 100 %ig an.

Erythromycin hat die beste Wirkung unter allen Antibiotika auf Staphylokokken und Streptokokken. Besonders segensreich, ja lebensrettend kann sein Einsatz bei Schwerstkranken sein, die gegen andere Antibiotika überempfindlich sind oder bei denen es trotz der Therapie mit Penicillin, Streptomycin oder den Tetracyclinen zu einer Superinfektion kam.

Allgemein als Indikationen gelten - natürlich immer nur so weit als die Erreger empfindlich sind - alle Infektionen des Respirations-, Verdauungs- und Hamtraktes.

Spezielle Indikationen sind die Endocarditis, Meningitis, Scharlach, Diphtherie, Pertussis, Psittakosis, **Gonorrhoe**, Lues, Lymphogranuloma inguinale und die Actinomykose.

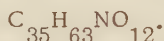
Es muss jedoch auch an dieser Stelle noch einmal deutlich herausgestellt werden, dass Erythromycin dort Penicillin und den Tetracyclinen überlegen ist, wo es sich um solche Infektionen handelt, deren Erreger gegen diese Antibiotika resistent sind. Bei allgemein empfindlichen Keimen jedoch ist es hinsichtlich seiner Wirkungsintensität diesen beiden Antibiotika unterlegen. In solchen Fällen verdienen diese älteren Produkte unbedingt den Vorzug.

DC) OLEANDOMYCIN

kann ebenfalls zu den Antibiotika der Erythromycin-Gruppe gerechnet werden.

a) Chemie:

Es wurde 1952 von SOBIN und Mitarbeitern aus dem Streotpymyces antibioticus gewonnen, seine chemische Struktur ist noch nicht völlig geklärt, seine wahrscheinliche Summenformel lautet



Oleandomycin ist ein basisches Antibiotikum, das besonders in Form des Phosphates und als Triacetat verwendet wird.

b) Stabilität:

Im pH-Bereich zwischen 1,1 und 9,0 ist Oleandocycin sehr stabil. Es wird also weder im Magen noch im Duodenum inaktiviert. Wenn dennoch für die perorale Verabreichung ein Überzug erforderlich ist, so dient dieser vorwiegend zur Kaschierung des bitteren Eigengeschmackes der Substanz.

c) Löslichkeit:

Oleandomycin und seine Salze sind gut wasserlöslich. Fertig zubereitete Lösungen sind bei Zimmertemperatur 1 Woche haltbar.

d) Pharmakologie:

Im Tierversuch hat sich Oleandomycin sowohl nach peroraler (Dl 50 = mehrere 1.000 mg pro kg Gewicht) wie auch nach parenteraler Anwendung (i. v. Dl 50 = 580 mg/kg Gewicht) als ausserordentlich gut verträglich erwiesen. Auch bei lange dauernder Verabreichung (650 mg/kg über 6 Wochen an Ratten) waren keine schädigenden Nebenwirkungen

auf das Gefäßsystem, die blutbildenden Organe, die korpuskulären Elemente des peripheren Blutes, die Harn- und Gallenwege zu beobachten.

Die Resorption geht rasch vor sich. Bereits 2 - 4 Stunden nach peroraler Verabreichung sind Blutspiegel bis etwa 5 mg% messbar. 10 Minuten nach der i. v. Gabe von 250 - 500 mg finden wir im Serum Konzentrationen von 7,5 - 15 mg%.

Infolge der guten Ausscheidung jedoch sind zu einer optimalen Kontinuität der Wirkung etwa alle 4 Stunden zu wiederholende Einzelgaben erforderlich. Oleandomycin wirkt nicht wie viele andere Antibiotika an Serumeiweiss gebunden. Aus diesem Grunde diffundiert es gut in alle Gewebe und Körperflüssigkeiten. Lediglich die gesunden Meningen bilden ein stärkeres Diffusionshindernis, während bei entzündeten Hirnhäuten der Übertritt in den Liquor cerebrospinalis besser ist.

Die Ausscheidung erfolgt über die Galle mit den Faeces und durch den Urin. Nur ein kleiner Teil wandert dabei direkt in die Faeces ab, das Maximum geht über die Galle und den Urin.

e) Wirkungsweise:

In den in vivo gebräuchlichen Konzentrationen wirkt Oleandomycin bakteriostatisch. Auch in vitro ist eine bakterizide Wirkung weder durch Steigerung der Dosis noch durch eine längere Einwirkungszeit zu erreichen. Für die Therapie heisst das, dass die Anwendung von Oleandomycin immer mindestens 48 Stunden über das Freiwerden von Infektionssymptomen fortgesetzt werden muss, um Rezidiven vorzubeugen.

Das Wirkungsspektrum umfasst die meisten grampositiven Erreger, vor allem Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken. Von den gramnegativen werden die Gonokokken, die Hämophilus-Gruppe, Rickettsien, Protozoen und grosse Viren erfasst. Nicht beeinflusst werden die gramnegativen Keime der Coli-Aerogenes-Gruppe, die Salmonellen, Shigellen, Hefen und Pilze, Proteus und Pyocyaneus.

Eine Resistenzbildung ist möglich. Wir sehen sie meistens in der gleichen Form wie beim Penicillin, also langsam und allmählich nach einer Anzahl von Passagen zunehmend. Es gibt keine Kreuzresistenz mit Penicillin, Streptomycin, den Tetracyclinen und Chloramphenicol. Ob eine solche mit Carbomycin und Erythromycin vorhanden ist, kann-

te bisher nicht mit Sicherheit bewiesen werden.

Nebenwirkungen sind selten, wenn die Dosierungsvorschriften beachtet werden. Brechreiz oder Erbrechen werden bisweilen beobachtet, allergisch bedingte Sensationen gehören zu den absoluten Seltenheiten. Irritationen der Darmflora mit Überwuchern von resistenten Keimen oder Pilzen wurde bisher nie beschrieben, da die physiologischen Keime ja nicht beeinflusst werden. Seit seiner Auffindung wurden auch noch keine Schädigungen des Blutbildes durch Oleandomycin gesehen.

f) Verabreichungsarten:

Peroral gibt man Oleandomycin in Form von Kapseln, die 50 bzw. 250 mg beinhalten. Man kann den Wirkstoff jedoch auch entnehmen und mit Fruchtsaft oder -brei geben. Erwachsene erhalten 1 - 3 g täglich, Kinder 30 - 50 mg pro kg Gewicht pro die. Die Verabreichung in 4 - 6 Einzelportionen ist wegen der schnellen Ausscheidung unbedingt anzuraten.

I. v. wird Oleandomycin am besten als Dauertropf gegeben. Jedoch ist auch eine langsame Injektion ohne weiteres möglich. 500 mg - der Inhalt 1 Ampulle - werden zunächst in 10 ccm Lösungsmittel gelöst und dann auf 250 ccm weiter verdünnt. Die maximale Konzentration soll 2 mg pro ccm Injektionslösung nicht übersteigen. Die Injektionszeit muss ausreichend bemessen sein, man sollte nie mehr als 10 ccm pro Minute i. v. verabreichen. Die Tropfgeschwindigkeit einer Infusion wird optimal auf 60 Tropfen/Minute festgelegt. Oleandomycin darf nie i. m. verabreicht werden. Erwachsene erhalten 2 - 4 - 6 mal täglich je 500 mg, Kinder 40 mg/kg Körpergewicht, ebenfalls in mehreren Einzelportionen verabreicht. Nur in verzweifelten Fällen sollten mehr als 6 Tagesdosen gegeben werden, wobei dann fast immer Gefäßschäden und Thrombosen in Kauf genommen werden müssen.

g) Oleandomycin ist im Handel als

Romicil, Hoffmann- La Roche
und
Oleandomycin, Pfizer.

Es gibt darüberhinaus ein Kombinationspräparat, das 67 % Tetracyclin HCl und 33 % Oleandomycin enthält. Sein Name ist Sigmamycin, Pfizer. Es umfasst das Wirkungsspektrum seiner Einzelkomponenten,

hat jedoch gegen die beeinflussbaren Erreger einen Summationseffekt und ist so stärker wirksam als diese. Sein Vorteil liegt auch darin, dass die gegen die Einzelkomponenten allein resistenten Keime durch die Kombination teilweise ebenfalls mit erfasst werden. Im übrigen entspricht Sigmamycin jedoch in Bezug auf Toxizität, Wirkung, Nebenwirkungen, bakteriologische Daten und Resistenz, Anwendungsweise und Dosierung dem in den entsprechenden Kapiteln über die Einzelbestandteile Gesagten.

DD) SPIRAMYCIN

- a) Ebenfalls in die Erythromycin-Gruppe gehört das seiner chemischen Struktur nach ebenfalls noch nicht aufgeklärte Spiramycin oder Rovamycin, das Grünenthal als Selectomycin in den Handel gegeben hat. Es wird aus dem Streptomyces ambofaciens gewonnen, wahrscheinlich handelt es sich um nahe verwandte Basen mit etwa folgender Summenformel



Diese amorphe Substanz ist in Wasser schlecht, in den meisten organischen Lösungsmitteln dagegen gut löslich.

- b) Die Stabilität von Selectomycin ist ausserordentlich gut. Nur in stark saurem Milieu wird es relativ schnell inaktiviert. So verliert das Präparat an Aktivität zum Beispiel:

nach 3 Stunden bei pH 5	25 %
nach 3 Tagen bei pH 3	10 %
nach 3 Tagen bei pH 9	10 %.

c) Pharmakologie:

Für die Festlegung der akuten Toxizität gelten folgende Werte:

Dl 50/kg Maus	peroral ca. 4,15 g
	subcutan ca. 1,5 g
	i. v. 0,15 g

Auch bei der Prüfung hinsichtlich der chronischen Toxizität - 1,0 g/kg Gewicht per os über 4 Wochen an Hunde und Ratten verabreicht - zeigten sich keinerlei schädigende Nebenwirkungen.

Nach peroraler Gabe wird Selectomycin gut resorbiert. Maximale Blutspiegel finden sich nach peroraler einmaliger Gabe von 2 g bereits 2 Stunden nach der Applikation, und zwar Serumwerte von 3,40 mg%,

während als minimale Hemmwerte allgemein 0,8 - 1,6 mg% angesehen werden.

Die antibiotische Wirksamkeit in der Galle, in die Selectomycin gut diffundiert, ist 10 - 30 mal höher als die im Blut. Noch höher liegen die in der Muttermilch gemessenen Werte, nämlich 20 - 40 mal höher als die in den Blutspiegeln. Durch die Blut-Liquorschranke dagegen diffundiert Selectomycin schlecht. Das trifft sowohl für die gesunden als auch die infizierten Meningen zu.

Wie bei den meisten anderen Antibiotika erfolgt die Ausscheidung von Selectomycin über die Faeces, durch die Nieren und in der Hauptsache mit der Galle.

d) Wirkungsweise:

Selectomycin wirkt in den erreichbaren Konzentrationen bakteriostatisch. Mit entsprechenden Dosen und ausreichend langer Einwirkungszeit, die in vivo nicht infrage kommen, ist - in vitro - auch eine Bakterizidie erreichbar.

Das Wirkungsspektrum umfasst besonders die grampositiven Erreger, also vorwiegend Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken und Pneumokokken. Von dem gramnegativen Sektor des Bakterienspektrums werden vor allem die Gonokokken, Meningokokken und die Keuchhustenerreger erfasst. Auch Rickettsien und einige grosse Viren sprechen relativ gut an. Die anderen pathogenen Keime sind meistens resistent. Daher wird Selectomycin auch nur als Mittelspektrum-Antibiotikum bewertet. Bedeutsam sind jedoch die Tatsachen, dass einmal keine Kreuzresistenz von Selectomycin zu den Schmal- und Breitspektrumantibiotika besteht, und dass besonders solche Staphylokokkenstämme, die gegen diese Antibiotika bereits resistent sind, auf Selectomycin oft noch ausgezeichnet ansprechen. Kreuzresistenz besteht lediglich gegenüber Erythromycin, und zwar besonders in vitro. Hier ist auch eine Resistenzsteigerung durch lange Passagen durchaus möglich.

Nebenwirkungen sind selten. Wenn, dann treten sie in den Formen auf, wie das für die anderen Antibiotika bereits mehrfach im Rahmen dieser Arbeit beschrieben wurde. Gelegentlich kommt es nach Selectomycin zu Diarhoeen und voluminösen Stühlen. Eine direkte Beeinflussung der physiologischen Darmflora findet jedoch kaum statt. Es gibt auch nach den bisherigen Erfahrungen keine Veränderung an den blutbildenden Organen, am peripheren Blutbild und in Bezug auf die Leber- oder

Nierenfunktion. Dagegen sind Allergien wie auch bei den anderen Antibiotika beschrieben.

e) **Verabreichung und Dosierung:**

Selectomycin kann nur per os appliziert werden. Eine parenteral verabreichbare Form ist wegen der schlechten Wasserlöslichkeit nicht möglich.

Für den Erwachsenen gilt als durchschnittliche Tagesdosis die Menge von 2,0 g = 8 Kapseln, Kinder erhalten im Durchschnitt 50 - 100 mg/kg Körpergewicht. Eine Erhöhung ist möglich, jedoch sollte über eine Verdoppelung dieser Dosen nicht hinausgegangen werden. Normalerweise wird wegen der guten Resorption und schnellen Ausscheidung ein Verabreichungsrhythmus von 6 Stunden eingehalten. Auch hier ist eine schnellere Frequenz möglich, häufiger als alle 4 Stunden sollte man Selectomycin aber nicht verabreichen. Lokale Anwendungsformen gibt es nicht.

Die in den nun folgenden Abschnitten erwähnten Präparate haben in der Bundesrepublik nur teilweise Bedeutung erlangt, zum anderen Teil sind sie auch bereits wieder veraltet. Sie müssen aber der Vollständigkeit dieser Arbeit halber ebenfalls genannt und zumindest mit den wichtigsten Daten angegeben werden.

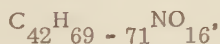
Hierzu gehören:

DE) **CARBOMYCIN-MAGNAMYCIN A**

Diese Substanz wurde 1951 von TANNER aus dem *Streptomyces halstedii* isoliert. In Deutschland ist es unter dem Warenzeichen Magnamycin, Pfizer, im Handel.

a) **Chemie:**

Es ist eine weiße kristalline Substanz mit basischem Charakter, dessen chemische Struktur auch heute noch unbekannt ist. Seine wahrscheinliche Summenformel beträgt



sein Molekulargewicht demnach etwa 843 - 845. Im Handel ist die freie Base, die zwar schlecht wasserlöslich ist, mit Säuren jedoch gut wasserlösliche Salze bildet, deren Stabilität ebenfalls als durchaus zufriedenstellend bezeichnet werden kann.

Seine Wirkungsweise ist bakteriostatisch, jedenfalls in den im Organismus erreichbaren Konzentrationen. In vitro ist mit 5 - 15facher Konzentration eine Bakterizide erreichbar.

b) Pharmakologie:

Nach peroraler Gabe erfolgt eine schnelle und optimale Resorption. Jedoch werden infolge der ebenfalls raschen Ausscheidung keine lang anhaltenden Serumwerte erreicht. Es ist daher eine häufige Applikation erforderlich.

Die Diffusion von Magnamycin in den Liquor, den Ascites, die Pleuraflüssigkeit und auch diaplacentar ist relativ schlecht. Höchste Werte werden dagegen in der Galle gemessen. Das trifft sowohl für den Gesunden aber noch mehr für den Ikteruspatienten zu, bei dem das mehrfache des Serumspiegels erreicht wird.

Über die Nieren wird Carbomycin ebenfalls nur zu einem kleinen Teil ausgeschieden, maximal 10 % der zugeführten Menge.

c) Das Wirkungsspektrum erfasst die grampositiven Bakterien und gramnegativen Kokken, eine Anzahl grosser Viren und die Rickettsien. Es handelt sich also im grossen und ganzen um das Spektrum von Penicillin oder Erythromycin. Gegen die gramnegativen Bakterien ist Magnamycin unwirksam.

Eine Resistenzsteigerung ist in vitro möglich, sie erfolgt nach dem Penicillintyp und tritt nur verzögert ein. Jedoch ist auch in vivo ein rasches Auftreten resistenter Varianten primär empfindlicher Keime beobachtet worden.

d) Nebenwirkungen sind selten und erreichen meist nur geringe Ausmasse. Gelegentlich wurden Magenunverträglichkeit mit Nausea oder Darm-symptomen beobachtet, auch Allergien nach Magnamycin sind bereits beschrieben worden.

Die bisherigen Therapieergebnisse mit Carbomycin sind nicht besonders herausragend. Sie lassen vor allem keine generelle Überlegenheit über Penicillin, Streptomycin oder Erythromycin - von den Tetracyclinen ganz abgesehen - erkennen. Lediglich manche Stämme, die gegen alle diese Antibiotika resistent sind, sprechen auf Carbomycin an, falls sie überhaupt zu den durch dieses Antibiotikum beeinflussbaren gehören.

e) Applikationsarten und Dosierung:

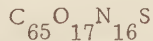
Die orale Gabe ist die Medikation der Wahl. Die i. v. Verabreichung zeigt keine besonderen Vorteile. Erwachsene erhalten durchschnittlich 2 g, Kinder 25 - 50 mg/kg Körpergewicht pro die. Die Verabreichung ist ebenfalls im 6 Stunden-Rhythmus durchzuführen, Verdoppelung der Dosis und Erhöhung auf eine 4-Stunden-Frequenz ist möglich. Magnamycin B besitzt das gleiche ab Wirkungsspektrum wie Magnamycin A. In der Bundesrepublik ist es nicht im Handel, nach Berichten aus Amerika sind seine klinischen und pharmakologischen Eigenschaften allgemein etwas günstiger zu beurteilen als die von Magnamycin A.

DF) BACITRACIN

Dieses Präparat wurde bereits 1945 von JOHNSON erstmalig beschrieben. Es wird aus dem heute als *Bacterium licheniformis* bekannten Keim isoliert, der früher nach der Patientin, bei der er erstmalig gefunden wurde, Tracey I genannt wurde.

a) Chemie:

Aus einem Bacitracin-"Gemisch" wurden verschiedene Bacitracine isoliert, das antibiotisch am besten wirksame besitzt vermutlich die Summenformel



und ein Molekulargewicht von 1470. Es ist ein Polypeptid, das als hellgelbe neutral reagierende Substanz leicht in Wasser und weniger in Alkohol löslich ist. In trockenem Zustand ist es bei Zimmertemperatur 18 Monate haltbar. Blut, Serum, Eiter und Penicillinase beeinflussen seine Wirksamkeit nicht.

- b) Sein Wirkungsspektrum umfasst etwa das des Penicillins, also vorwiegend grampositive und -negative Kokken, grampositive Bakterien, *Spirochäta pallida* und einige *Entamoeba*-Formen. Gramnegative Bakterien werden nicht gehemmt. Wichtig ist, dass Bacitracin vor allem jedoch auch eine Anzahl der Penicillin-resistenten Varianten primär resistenter Bakterien und Kokken angreift. Resistenzsteigerungen sind selbst in vitro nur schwer zu erzielen, sie gleichen wiederum dem Penicillintyp.

c) Pharmakologie:

Die Resorption nach peroraler Gabe ist praktisch gleich Null, dementsprechend auch die Ausscheidung über die Nieren. Nach i. m. Verabreichung werden nur langsam ausreichend hohe Blutspiegel erzielt, die

bereits nach 6 - 8 Stunden wieder abzusinken beginnen. Der Übertritt in die Pleura- und Peritonealflüssigkeit vollzieht sich rasch und ausreichend, während im Liquor auch nach parenteraler Gabe jeweils nur Spuren nachweisbar sind. Nach i. m. Verabreichung werden im Urin 10 - 20 % der zugeführten Menge vorgefunden.

- d) Nebenwirkungen nach Bacitracin treten häufiger und auch meist in schwerer Form auf. Fast immer kommt es nach der Injektion zu lokalen Reizerscheinungen.

Noch ernster zu bewerten sind die ebenfalls bei 75 % aller peroral und parenteral behandelten Patienten zu beobachtenden nephrotoxischen Symptome, die nicht nur auf die Dosishöhe und Therapiedauer, sondern auch auf die herstellungsmässige Reinheit der einzelnen Chargen zurückzuführen sind. Im Tierversuch konnten tubuläre Degeneration und Nekrosen ausgelöst werden, klinisch kamen Albuminurie, pathologische Urinsedimente mit Zylindrurie sowie gelegentlicher Anstieg des Rest-N und Minderung des Konzentrationsvermögens der Niere zur Beobachtung. Meist sind diese Symptome jedoch reversibel.

Neurotoxische Nebenwirkungen nach intralumbaler, -thekaler und -cerebraler Gabe sind dagegen seltener. Auch Überempfindlichkeitser-scheinungen wurden beobachtet.

- e) Aus allen diesen Gründen hat man sich dazu entschlossen, Bacitracin möglichst nur für die externe und die Lokalbehandlung zu verwenden. Das kommt speziell in der Bundesrepublik dadurch zum Ausdruck, dass nur extern anwendbare **Präparate**, meist als Kombinationen, im Handel sind. So gibt es bei uns:

Permicillin	Permicutan-Gesellschaft, München	10 mg Bacitracin + 100.000 E Penicillin G Na.
Nebacetin	Byk-Gulden, Konstanz	Kombination von Neomycin und Bacitracin
Betrax	GEWO, Baden-Baden	Bacitracin + Neomycin.

- f) Diese Präparate gibt es als Lösung, als Salbe, Paste, Augen- oder Nasensalbe und Puder, nicht jedoch zur peroralen oder parenteralen Therapie. Kombinationen sind möglich mit Aureomycin und Penicillin,

mit Thyrotricin und Polymyxin. Auf die in Amerika vorwiegend ebenfalls geübte perorale und parenterale Therapie soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden, da die beschriebenen Nebenwirkungen Bacitracin den anderen, vor allem auch noch wirksameren Antibiotika, deutlich unterlegen machen.

Thyrotricin

- a) Dieses Produkt wurde bereits 1939 von DUBOS aus dem Kulturfiltrat des *Bacillus brevis*, eines grampositiven Erdkeimes, isoliert.
- b) Es ist ein Polypeptid, das aus Tyrocidin und Gramicidin besteht. Leicht löslich ist es in Alkohol, Aceton und Propylenglykol, in Wasser, Chloroform und Äther ist es unlöslich. Sein Molekulargewicht beträgt 3 - 5.000, die chemische Struktur ist weitgehend ungeklärt. Die Stabilität ist gut, das Wirkungsoptimum liegt im Bereich von pH 5,5 - 7,0, Blut, Serum und andere Körperflüssigkeiten sowie Pepton inaktivieren das Produkt.
- c) Bei parenteraler Gabe ist Thyrotricin stark toxisch, es verursacht Hämolyse. Auch die perorale Verabreichung ist nicht zu empfehlen. Es ist in Deutschland auch nur als Oberflächen-Antibiotikum bekannt und in Verwendung.
- d) Sein antibiotischer Wirkungsbereich umfasst die grampositiven und -negativen Kokken, Diphtherie und Pseudodiphtheriebakterien. Es wirkt vorwiegend bakteriostatisch, in höheren Konzentrationen jedoch auch bactericid. Resistenzsteigerungen gegen Thyrotricin sind nur vereinzelt bei Staphylokokken beobachtet worden und allgemein nicht zu befürchten. Es ist jedoch oft gegen Penicillin- und Streptomycin-resistente Varianten wirksam. Zur Verbreiterung des Spektrums werden die lokalen Darreichungsformen häufig mit anderen Antibiotika oder Sulfonamiden kombiniert.
- e) Als hauptsächliche Indikation finden wir Hauterkrankungen, superinfizierte Wunden und Verbrennungen, Infektionen des Mund-, Rachen- und Nasenraumes sowie der Ohren und Augen, ausserdem Fluor vaginalis, soweit die Erreger Thyrotricin-empfindlich sind.
- f) In Deutschland gebräuchliche Handelspräparate:

Tyrocid	Grünenthal, Stolberg	Pastillen, Puder und Salbe mit je 1.000 mg pro Pastille bzw. pro Gramm Puder oder Salbe,
----------------	-------------------------	--

Tyrophthal	Kreusler, Wiesbaden	Thyrotrocin + Borsäure als Lösung, Gelee und Gelpuder,
Thyrosirinal	Wölm, Eschwege	Thyrotrocin + Menthol + Benzocain als Pastillen, Ohrentropfen und für Pinselungen,
Thyrosolvin	Byk-Gulden, Konstanz	Thyrotrocin + Cetylpyridiniumchlorid als Lösung, Aerosol, Puder, Salbe und als Thyrosolvetten,
Thyrospirol	Lyssia-Werke, Wiesbaden	Inspirol mit Thyrotrocin zum Gurgeln und Inhalieren, Pinseln und Touchie- ren.

Thyrotrocin hat sich nur als oberflächlich wirksames und lokal anwendbares Antibiotikum bewährt. Vorzuziehen ist es den Schmal- und Breitspektrum-Antibiotika für die externe Therapie weniger wegen seines Wirkungsbereiches oder gar seiner Wirkungsintensität. Vielmehr sollte man ihm dort den Vorzug geben, wo es sich um bekannt empfindliche Patienten handelt, da die genannten Antibiotika ein bedeutend höheres Sensibilisierungsvermögen besitzen als das bei Thyrotrocin der Fall ist.

- E) Neben den bisher genannten Antibiotika, die sich infolge ihres mehr oder weniger breiten Spektrums für die weniger gezielte Therapie bewährt haben, gibt es einige weitere Präparate, die sich speziell und elektiv gegen die gramnegativen Erreger richten. Hierzu gehören als hervorragendste Vertreter, die auch in Deutschland im Handel befindlichen Produkte Polymyxin und Neomycin.

EA)

- a) Polymyxin ist ein Sammelname für mehrere gleichartige Typen, die von BENEDICT, STANSLY, AINSWORTH und anderen Forschern aus dem Bacterium polymyxa - Synonym Bacillus aerosporus - unabhängig voneinander isoliert wurden. Alle diese Stoffe sind ebenfalls Polypeptide mit basischem Charakter, die sich durch den Gehalt an verschiedenen Aminosäuren voneinander unterscheiden.
- b) Die chemische Struktur ist ungeklärt, das Molekulargewicht liegt bei etwa 1.000, Polymyxin ist in Wasser zu 40 % löslich, ebenso in Methylalkohol. Bei pH 2 - 7 ist es in Lösung stabil, im stark sauren sowie im alkalischen wird es rasch inaktiviert. Im Handel ist vorwie-

gend das Sulfat von Polymyxin B.

- c) Das Wirkungsspektrum umfasst elektiv gramnegative Mikroorganismen, also die Coli-Gruppe, die Salmonellen, Shigellen und Pasteurellen, Haemophilus influenzae und pertussis, Brucellen und Friedlaender-Bakterien. Hervorstechend ist besonders die fast absolut sichere Wirkung auf Pseudomonas aeruginosa (Pyocyaneus). Dagegen werden grampositive Erreger nicht beeinflusst. Die Wirkungsweise ist bakterio-statisch, abhängig vom Erregertyp und pH-Wert ist in vitro durch Erhöhung der Konzentration um das 2 - 5fache Bakterizidie zu erreichen.
- d) Resistenzsteigerungen spielen praktisch keine Rolle. In vivo beobachtete Erscheinungen in dieser Richtung gehen meist auf Verunreinigung mit anderen Erregern zurück.

e) **Pharmakologie:**

Nach peroraler Verabreichung findet keine Resorption statt. Deshalb ist das Präparat für die Therapie von Darminfektionen und für die präoperative Dickdarmsterilisation besonders geeignet.

Nach parenteraler Gabe erfolgt gute und schnelle Resorption, bei Verabreichung von 2 - 4 mg/kg Gewicht finden wir Serumkonzentrationen von 1 - 8 mg%, die jedoch bereits nach 6 Stunden auf 50 % des Ausgangswertes absinken. Über die Niere werden innerhalb von 3 - 4 Tagen bis zu 60 % ausgeschieden, Maximalkonzentrationen von 160 mg% sind im Harn nachgewiesen worden. Eine Diffusion in den Liquor findet nicht statt, auch sonst kommt Polymyxin nur in ganz geringen Konzentrationen in die verschiedenen Körperflüssigkeiten und Gewebe.

- f) Auch dieses Präparat ist mit einer ganzen Reihe von Nebenwirkungen belastet. An 1. Stelle steht die Neurotoxizität, die sich in Schwindel, Kopfschmerzen, Par- und Hypaesthesien, evtl. sogar in Ataxien manifestiert. Diese Symptome sind meist reversibel, sie können jedoch auch als schwerste neurotoxische Reaktionen in Erscheinung treten, dann allerdings nur nach massiver Überdosierung und bei intralumbaler Gabe.

Auch die Nephrotoxizität ist reversibel. Sie hängt jedoch wesentlich vom Zustand der Nierenfunktion ab und manifestiert sich als Albuminurie, Zylindurie, Anstieg des Rest-N sowie Herabsetzung der Kreatininclearancewerte.

Weiterhin werden lokale Reizerscheinungen nach i. m. Applikation, allergische Reaktionen mit Eosinophilie, Fieber und Exanthemen sowie vasodilatatorische Symptome ausgelöst.

Als für Polymyxin nicht spezifische Reaktion muss immer auf einen Infektionswechsel geachtet werden, der nach Ausschaltung der gram-negativen Keime durch Überwuchern von grampositiven Mikroorganismen auftreten kann. Demnach wird Polymyxin oral vorwiegend bei intestinalen Infektionen mit den genannten Erregern, speziell *Pyocyanus* angewendet werden. Parenteral gibt man es bei solchen Infektionen, die gegen andere Antibiotika resistent sind, also bei Sepsis, Endocarditis, Meningitis, Infektionen der Harn- oder Atemwege, wenn die Erreger gramnegativ sind. Und schliesslich lokal bei empfindlichen Keimen in Verletzungen, Verbrennungswunden, Schleimhautläsionen, prophylaktisch und therapeutisch auch bei Verletzungen bzw. Infektionen von Augen, Ohren, Knochen und Gelenken.

g) Dosierung:

Die orale Dosis beträgt 75 - 100 mg für den Erwachsenen, 25 - 75 mg für das Kind und wird 3 - 4 mal täglich gegeben. I. m. gibt man 1,5 - 2,5 mg pro kg Körpergewicht und 4 Einzelportionen, wobei die Gesamtmenge beim Erwachsenen 200 mg nicht überschreiten sollte.

Lokal zur Verwendung kommen 0,1 - 1 %ige Lösungen und Salben, meist in Kombination mit anderen Antibiotika.

Handelspräparat in der Bundesrepublik:

Polymyxin B Sulfat, Pfizer,

das auch in Kombination mit Terramycin in verschiedenen Zubereitungsformen vorliegt.

Neomycin

- a) Dieses Antibiotikum wurde 1949 von WAKSMAN und LECHEVALLIER aus *Streptomyces fradiae* isoliert. Auch hiervon gibt es mehrere Varianten, von denen jedoch nur das Neomycin B Bedeutung erlangt hat.
- b) Es ist eine weisse, wasserlösliche Substanz mit basischen Eigenschaften, hat die Summenformel



und ein Molekulargewicht von etwa 771. Seine chemische Struktur ist

nicht völlig geklärt, zeigt aber sicher gewisse Annäherungen zum Streptomycin. Die fertige Lösung ist über einen weiten pH-Bereich thermostabil und in alkalischer Lösung bei Raumtemperatur über 1 Jahr haltbar. In diesem Milieu liegt auch sein Wirkungsoptimum. Serum, Eiter und Bakterien-Enzyme inaktivieren das Produkt nicht, Öl und Nukleinsäure jedoch rasch, Cystein nur geringgradig.

- c) Das Wirkungsspektrum umfasst ebenfalls vorwiegend die gram-negative Flora, also Coli, Friedlaender, Shigellen, Salmonellen, Brucellen aber auch einige grampositive Keime wie Staphylokokken, Diphtheriebakterien, aber nicht Streptokokken. Auch besitzt es eine gewisse tuberkulostatische Wirkung. Vor allem ist es gegen *Proteus vulgaris*, weniger, aber doch in gewissem Ausmasse auch gegen *Pyocyaneus* wirksam. Seine Wirkungsweise ist bakteriostatisch, sie wird jedoch bereits bei geringer Konzentrationserhöhung baktericid. Im Handel ist vor allem das Neomycin B Sulfat.

d) **Pharmakologie:**

Nach i. m. Gabe wird es rasch resorbiert und bei 1 g werden Konzentrationen bis maximal 10 E pro ccm Serum nachgewiesen. Die Ausscheidung durch die Nieren erfolgt verzögert, eine Diffusion in den Pleuraspalt und in den Liquor findet nur in ganz geringem Ausmass statt.

Auch Neomycin gehört zu den als toxisch bekannten Antibiotika, so dass auf folgende Erscheinungen zu achten ist; Neurotoxizität. Diese betrifft vorwiegend den 8. Hirnnerven, ist jedoch ausgesprochener als nach Streptomycin. Bei einer Kombination dieser beiden Antibiotika ist also auch eine Addition der Toxizität - natürlich neben der additiven Steigerung der Wirkung - zu erwarten.

Cochlearis-Schädigungen bis zur völligen Taubheit sind berichtet, zeitlich treten sie bereits vor den Vestibularisschädigungen mit Gleichgewichtsstörungen und anderen neurologischen Symptomen auf.

Ein gewisser Grad von Nephrotoxizität mit den gleichen Symptomen wie bei Polymyxin kann beobachtet werden. Diese sind jedoch ebenfalls meist gutartig und reversibel. Überempfindlichkeitsreaktionen sind relativ selten.

e) **Anwendungsarten und Dosierung:**

Die i. m. Anwendung ist nur bei schwersten Krankheitsbildern gerecht-

fertigt, da hiernach die meisten Nebenwirkungen auftreten. 750 mg - 1 g werden noch als relativ ungefährlich angesehen, die Therapiedauer darf aber eine Woche nicht überschreiten. Daher kommt eine Neomycin-Behandlung der Tuberkulose, auch wenn die Erreger gut ansprechen, nicht in Frage.

Die orale Gabe hat sich zur Dickdarmsterilisation - präoperativ und bei Infektionen - gut bewährt. Empfohlen werden Gaben von je 1 g alle 4 Stunden, wobei die Dosis bis auf 6 - 10 g pro die gesteigert werden kann. Man sollte jedoch nie Neomycin allein, sondern immer in Kombination mit anderen Antibiotika geben, um von vornherein einem durchaus möglichen Infektionswechsel vorzubeugen.

Die lokale Anwendung in Form von Lösungen, Pudern, Salben, Nasen- und Ohrentropfen sowie Augensalben ist möglich, die Konzentration beträgt 5 mg/ccm oder g. Sie hat sich vor allem bei der Behandlung extern erreichbarer Infektionen mit *Pyocyanus*, *Proteus* und resistenten Staphylokokken bewährt.

- f) In Deutschland im Handel befindliche reine Präparate mit Neomycin B Sulfat sind:

Myacine	OWG-Chemie, Kiel	als reines Pulver, als Salbe und in verschiedenen äusserlich anwendbaren Lösungen und Instillationen mit Sulfonamiden kombiniert,
Neomycin Byk	Byk-Gulden, Konstanz	für die lokale, orale, i. m. und Aerosolanwendung.

Allgemein ist zum Neomycin zu sagen, dass dieses das erste Antibiotikum ist, das *Proteus vulgaris* einigermaßen sicher beherrscht. Seine Anwendung in allen Formen sollte sich nach der Schwere der durch diesen Keim hervorgerufenen Infektion richten, wobei jedoch die evtl. in Kauf zu nehmenden Nebenerscheinungen - wie bei Streptomycin - gegen die zu erwartenden Erfolge abzuwägen sind. Das sollte speziell vor der i. m. Anwendung immer beachtet werden. Absolut bewährt hat sich das Präparat für die Therapie von Darminfektionen und für die äusserliche Anwendung.

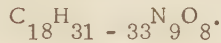
- F) Genau wie es Antibiotika gibt, die sich speziell gegen eine ganze Gruppe von bakteriellen Erregern richten, also zum Beispiel gegen die

grampositiven oder gramnegativen Keime, so gibt es auch einige Präparate mit ganz speziellen, oft nur gegen eine bestimmte Keimart gerichtete Wirkungsspritzen. Hierzu gehören Viomycin, Fumagallin und Nystatin.

FA) VIOMYCIN

- a) wurde 1949 bzw. 51 aus verschiedenen Streptomyces-Arten von FINLAY, BARTZ und MAYER in den Laboratorien von Pfizer, Parke Davis und Ciba - unabhängig voneinander - isoliert, und zwar aus den Streptomyces puniceus, Streptomyces floridiae und Streptomyces vinaceus.

- b) Die chemische Struktur dieses Polypeptides ist nicht genau bekannt, seine wahrscheinliche Summenformel lautet



Es ist eine organische Base, die weiss kristallisiert. Meistens wird es als Sulfat in den Handel gegeben, das wasserlöslich und in saurem Milieu sehr, weniger stabil in alkalischer Lösung haltbar ist. Sein Molekulargewicht beträgt 502.

- c) Das Wirkungsspektrum richtet sich vor allem gegen die Tuberkelbakterien, auch wenn diese gegen andere Tuberkulostatika resistent sind. Dagegen sind die Hemmwerte bei grampositiven und -negativen Keimen so gering, dass das Präparat gegen diese therapeutisch kaum verwertbar ist.
- d) In vitro können Resistenzsteigerungen der Tuberkelbakterien relativ rasch beobachtet werden, während sich das auf die Klinik bisher zum Glück nicht übertragen lässt. Auch die Kreuzresistenzen gegenüber Streptomycin, Neomycin und Polymyxin sind vor allem labormäßig belegt und klinisch noch nicht beobachtet. Eine Kombination mit p-Aminosalicylsäure verzögert das Eintreten der Resistenz ähnlich wie bei Streptomycin.
- e) **Pharmakologie:**
Nach oraler und lokaler Applikation findet keine Resorption statt. Die i. m. Verabreichung lässt nach 25 - 50 mg pro kg Körpergewicht rasch Serumkonzentrationen von 80 - 100 mg% auftreten, die nach 8 Stunden abzusinken beginnen.

Die Diffusion in die Pleura- und Peritonealflüssigkeit sowie in den Liquor ist gering.

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Nieren. Innerhalb von 24 Stunden werden 65 - 100 % der zugeführten Menge in den Harn eliminiert.

- f) Folgende Nebenerscheinungen, die weitestgehend von der Dosishöhe abhängig sind, konnte man beobachten: Nierenschädigungen in Form der auch bei den anderen Antibiotika beschriebenen Symptome, die zu irreversiblen Funktionsausfall führten, besonders wenn bereits vor Therapiebeginn eine Affektion der Niere vorgelegen hatte.

Störungen des Elektrolythhaushaltes mit Absinken des Kalium-, Calcium-, Phosphat- und Chloridblutspiegels und gleichzeitigem Anstieg der Alkalireserve. Daher ist die zusätzliche Verabreichung von Kalium und Calciumchlorid sinnvoll und erfolgreich.

Neurotoxizität, Vestibularis- wie auch Cochlearisschädigungen mit Gleichgewichts- und Hörstörungen aller Grade kommen vor, sind jedoch absolut dosisabhängig.

Achten sollte man weiterhin auf allergische Reaktionen mit Eosinophilie, Fieber und Exanthenen, auf EKG-Veränderungen sowie Störungen der Leberfunktion.

g) Applikation und Dosierung:

Wegen der Gefahr toxischer Reaktionen ist die i. v. Verabreichung kontraindiziert. Die orale Gabe ist wegen der praktisch nicht vorhandenen Resorption unzweckmässig.

Die i. m. Verabreichung ist die Applikationsart der Wahl. Dabei beträgt die optimale und gleichzeitig maximale Tagesdosis 2 g, als Einzeldosis sollen nicht mehr als 1 g alle 12 Stunden gegeben werden. Die Konzentration der Injektionslösung sollte 500 mg pro ccm Lösungsmittel nicht überschreiten. Wegen lokaler Gewebsirritationen sollte die Injektionsstelle möglichst jedesmal gewechselt werden. Die Kombination mit anderen Tuberkulostatika ist durchaus zu empfehlen, auch die intermittierende Therapie, bei der die Präparate jeweils gewechselt werden, zeigt hinsichtlich der Resistenzbildung ungleich bessere Verhältnisse als die fortlaufende Behandlung mit dem gleichen Präparat.

- h) Handelspräparate, die das Sulfat von Viomycin enthalten, sind in der Bundesrepublik:

Viocin, Pfizer, Ampulle zu 1 g.

Vionactan, Ciba, Ampulle zu 1 g.

Viomycin stellt ein weiteres absolut wertvolles Tuberkulostatikum dar, das zwar die bisher in der Tuberkulose-Therapie eingesetzten Produkte Streptomycin, p-Aminosalizylsäure, Conteben und Neoteben nicht verdrängen konnte, das sich jedoch in Kombination bzw. im Wechsel mit diesen als unbedingt erforderliche und gute Ergänzung erwiesen hat. Sein Hauptanwendungsgebiet aber liegt bei den Tuberkuloseformen mit gegen die oben genannten Präparate resistenten Erregern.

FB) FUMAGALLIN

wurde von HANSON und Mitarbeitern aus dem Kulturfiltrat von *Aspergillus fumigatus* isoliert. Seine Summenformel lautet



sein Molekulargewicht 472. Es ist eine schwache Säure, wasserunlöslich, dagegen in Chloroform und anderen organischen Lösungsmitteln gut löslich.

Gegenüber Kokken, Bakterien, Pilzen, Trypanosomen und Viren ist es unwirksam, seine einzige Wirkungsspitze ist gegen Amöben und hier speziell die *Entamoeba histolytica* gerichtet. Demnach besitzt es in der Bundesrepublik, in der dieser Erreger relativ selten aufzutreten pflegt, keine Bedeutung.

FC) NYSTATIN

- a) Im Jahre 1950 isolierten BROWN und HAZEN aus dem *Streptomyces noursei* ein Polyen mit der wahrscheinlichen Summelformel von



Nach dem Institut, in dem es gefunden wurde, dem New York State Institute wurde das Präparat Nystatin benannt. Es ist in den Vereinigten Staaten als Mycostatin, in der Bundesrepublik als Moronal im Handel.

- b) Die weisse kristalline Substanz ist in Wasser schlecht, gut dagegen in Propylenglykol, Dimethylacetamid und einigen anderen organischen

Lösungsmitteln löslich. Eine Resorption findet nach peroraler Gabe praktisch nicht statt, die gemessenen Blutspiegel liegen weit unter der therapeutisch erforderlichen Dosis, wenn sie überhaupt mit einigermaßen sicherheit messbar sind. Von verschiedenen Autoren werden sie völlig negiert.

- c) Die i. m. bzw. i. v. Applikation ist wegen der lokalen Reizerscheinungen, die stärkste Ausmasse annehmen können, wie auch wegen allgemeiner toxischer Nebenerscheinungen speziell auf die blutbildenden Organe und das periphere Blutbild, nicht zu empfehlen.

Am ehesten angezeigt ist die lokale Anwendung in den verschiedensten Zubereitungsformen, die auf die möglichen Lokalisationen der Infektion zugeschnitten sind.

- d) Wirkungsspektrum:

Gegen grampositive und -negative Kokken und Bakterien, gegen Spirochäten, Viren, die Coli-Aerogenes-Gruppe sowie die darmpathogenen Keime, Trichomonaden, Amöben und Protozoen ist Nystatin unwirksam, seine einzige Wirkungsspitze richtet sich gegen einige wenige Sprosspilze, von denen in Deutschland einzig *Candida albicans* - Synonyma: *Monilia albicans*, *Oidium albicans*, *Monilia candida* - pathogenetisch eine in den letzten Jahren steigende Bedeutung gewonnen hat. In den vorhergehenden Kapiteln wurde unter den möglichen Nebenwirkungen der Antibiotika vielfach auf die Bedeutung der "Umkehr der Pilz-Bakterien-Relation im Darm" nach Verabreichung speziell der Tetracycline hingewiesen. Tatsache ist weiter, dass dadurch nach Vernichtung oder zumindest Reduzierung der physiologischen Flora "Futterplätze" frei werden, auf denen sich die bisher nicht oder nur als Saprophyten im Darm anwesenden Pilze ansiedeln können. Im Nystatin ist nunmehr eine Substanz therapeutisch erschlossen worden, die sich speziell gegen diesen Überwucherer richtet und unter Ausschluss jeder bakteriostatischen Wirkung fungistatisch - und in stärkeren Konzentrationen auch fungizid - wirkt.

Nebenwirkungen sind infolge der fehlenden Resorption und der elektiven Wirkung auf die Pilze unter Ausschluss aller anderen Mikroorganismen - ganz gleich ob diese pathogen sind oder nicht - bisher nicht beobachtet worden und auch nicht zu erwarten.

e) Anwendungsformen und Dosierung:

Ausgehend von der Tatsache, dass der Verdauungstrakt in den meisten Fällen als streuender Fokus angesehen werden muss, und unter Berücksichtigung der fehlenden Resorption, hat auch die perorale Darreichungsform mehr den Charakter einer Lokalbehandlung. Mundsoor, Candidabefall der Mund- und Rachenpartien, des Oesophagus und die Candida-Enteritis werden - je nach Intensität der Infektion - mit peroral verabreichten Dosen von mehrmals täglich 500.000 E therapeutisch angegangen, von denen fast der gesamte Wirkstoff im Darm verbleibt, also lokal wirksam ist. Dafür stehen Dragees mit 500.000 E und eine Suspensionsform, die pro ccm 100.000 E enthält, zur Verfügung. Die aus der handelsüblichen Trockenform fertig zubereitete Suspension ist im Kühlschrank 7 Tage haltbar, das Produkt im trockenen Zustand etwa 2 Jahre.

Vom Darmtrakt ausgehend kommt es perianal zur Ausbildung des sog. anorektalen Syndroms, 1 Hautaffektion, die mit Erythem- und Effloreszenzbildungen einhergeht und vor allem durch einen oft ins Unerträgliche gesteigerten Juckreiz gekennzeichnet ist.

Fortschreitend über den Damm in die Vagina kommt es zu konsekutiver Bildung von Candida-Vulvitis, -Vaginitis bzw. -Colpitis, ein in letzter Zeit auch bei uns zunehmender gynäkologischer Befund. Auch diese zunächst meist harmlos erscheinende Erkrankung ist durch einen ebenfalls oft unerträglichen Juckreiz charakterisiert. Ihre weiteren typischen Symptome sind der spärliche Ausfluss und die gelblich, bröcklig-käsigen Beläge der dunkelrot veränderten Vaginalschleimhaut. Für diese beiden Krankheitsbilder, die zu den häufigsten Candida-bedingten Affektionen gehören, stehen zur Verfügung:

Salbe mit je 100.000 E pro g,
Vaginal-Ovula mit je 100.000 E.

Anwendung:

5 Tage, an denen morgens und abends je ein Ovulum, am 6. und 7. Tag abends je 1 Ovulum als Sicherheitskur verabreicht werden.

Seltener sind Candida-Infektionen an der Haut oder den Schleimhäuten anderer Lokalisation als eben genannt. Intertriginöse Erscheinungen, vor allem an Körperstellen mit stärkerer Schweissabsonderung, sind jedoch ebenfalls beobachtet und beschrieben. Weiterhin gibt es

Candida-bedingte Veränderungen am Nagelbett bzw. am Nagel selbst, und schliesslich ist die in den allermeisten Fällen Candida-bedingte Erosio interdigitalis blastomycetica ebenfalls ein Anwendungsgebiet für Nystatin.

In allen diesen Fällen, bei Veränderungen am Nagel und am Nagelbett besonders, wird eine längere Therapie mit Nystatin erforderlich sein.

Man sollte jedoch bei jeder Lokalbehandlung mit Nystatin - oder Moronal - daran denken, dass der Ursprung bzw. der Ausgangspunkt des jeweils sichtbaren Infektes an der Körperoberfläche in der überwiegenden Zahl der Fälle für uns unsichtbar im Darm lokalisiert ist und deshalb immer gleichzeitig die "perorale Lokalbehandlung" des Darmes durchführen.

Rezidive auf Moronal sind absolute Seltenheiten. Meist handelt es sich dabei um Reinfektionen, speziell beim rezidivierenden Candida-Fluor, denn die Candida-Balantitis des jeweiligen Partners ist eine gleich dem Fluor vaginalis heutzutage zunehmende Erkrankung, die entweder ausgeschlossen oder gleichzeitig behandelt werden muss. Im allgemeinen sind jedoch diese Infektionen mit dem Soorpilz harmloserer Natur, wenn auch Symptome störend und quälend sein können. Ernster wird das Geschehen, wenn es zu einer hämatogenen Aussaat vom ursprünglichen Infektionsherd aus kommt oder zu einer Ausbreitung aus dem Digestions- in den Respirationstrakt. Hierfür prädestiniert sind besonders einige gefährdete Patientengruppen, nämlich Frühgeburten und Säuglinge, Schwangere, Diabetiker, Patienten unter Cortison und Cytostatika sowie geriatrische Personen. Die Candida-Pneumonie oder Lungenmykose bzw. die Generalisation unter dem Bild einer Candida-Sepsis, sind absolut ernst zu nehmende und auch heute noch häufig letal ausgehende Krankheitsbilder. Wie oben bereits erwähnt, sind mit Moronal keine Blutspiegel zu erzielen. Nur eine rechtzeitig einsetzende, am besten prophylaktische Behandlung mit diesem Pilzspezifikum kann hier Entscheidendes leisten. Für die Behandlung der Lungenmykose kann die an sich für den Laborbedarf gedachte Reinsubstanz per Aerosol - in Propylenglykol gelöst oder auch (schonender) in Aqua bidest. oder physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt - verabreicht werden. Auch hier ist die jeweils erforderliche Dosis von der Intensität der Infektion abhängig. Mit Einzeldosen von zwischen 5 und 50.000 E mehrmals täglich wurden gute Resultate erzielt.

Die Candida-Sepsis war bis vor kurzer Zeit noch ein absolut infaustes Geschehen. In den Laboratorien des Squibb Institutes for Medical Research wurde vor nicht allzu langer Zeit jedoch ein weiteres *Candida albicans*-spezifisches Antibiotikum entwickelt, das die chemische Bezeichnung **Amphotericin B** trägt und in den USA als Fungizone im Handel ist. Dieses Produkt kann auch parenteral und speziell i. v. verabreicht werden, es wird aus dem Blut wieder ausgeschieden, und einige Fälle wirklich segensreichen Einwirkens von **Amphotericin B** sind in den letzten Monaten bekannt geworden. Jedoch ist das Präparat relativ toxisch. Es macht nach i. v. Injektion stärkere lokale Reizerscheinungen, wie Thrombophlebitiden, auch ist dann mit allgemein toxischen Nebenwirkungen zu rechnen. Trotz allem aber ist es damit möglich geworden, auch bei den bisher absolut infausten Erkrankungen evtl. Erfolge zu erzielen, auch wenn man dafür teilweise oberflächliche Verunstaltungen oder organische Schädigungen in Kauf nehmen muss.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass die Schädigung durch *Candida albicans* vorwiegend aufgrund einer vorausgegangenen Tetracyclinbehandlung eintreten können.

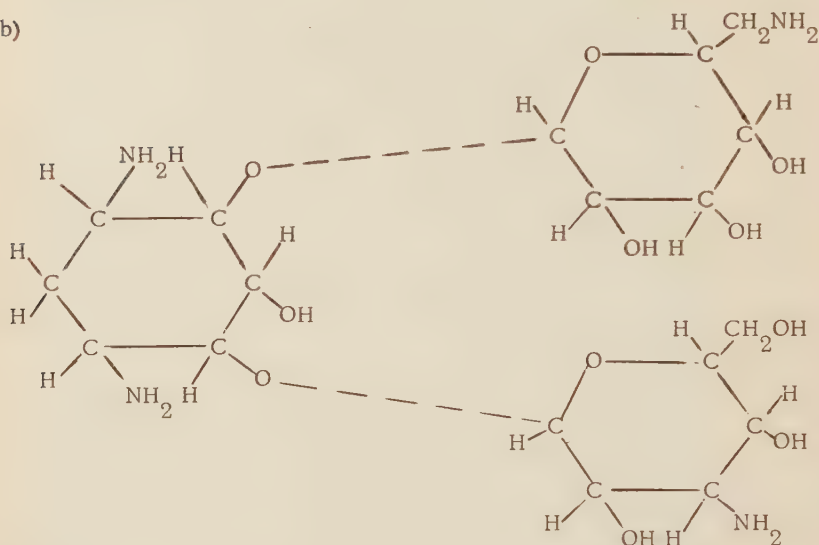
f) So war es absolut verständlich, dass Squibb eine Kombination des pilzwirksamen Antibiotikums Moronal mit einem Tetracyclin durchführte, um die Möglichkeit auszunutzen, das hochwirksame antibakterielle Antibiotikum mit einem Pilzschutz zu versehen. Seit einigen Monaten ist dieses in Amerika als Mystecilin V bekannte Produkt auch in der Bundesrepublik unter dem Namen Steclin PM im Handel, es stellt die Kombination des Tetracyclin-Phosphatkomplexes, der optimal verträglichen und wirksamen Tetracyclin-Zubereitung mit dem mycostatischen Antibiotikum Moronal dar, und ist in Form von Kapseln und wohlschmeckenden Tropfen für die Kinderheilkunde im Handel. Die Dosierung richtet sich nach der sonst üblichen Tetracyclin-Dosis, auch hier enthält jede Kapsel 250 mg Tetracyclin.

G) Damit wären die allgemein bekannten und in Deutschland gebräuchlichen Antibiotika aufgezählt. Vor kurzer Zeit wurden jedoch noch zwei weitere Breitspektrum-Antibiotika in den Handel gegeben, auf die an dieser Stelle auch noch kurz eingegangen werden soll.

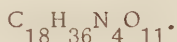
GA)
a) Das 1. Produkt ist das im Jahre 1957 von dem japanischen Professor

UMÉCAWA und seinen Mitarbeitern aus dem *Streptomyces kanamyceticus* gewonnene Antibiotikum Kanamycin, das dem Streptomycin und Neomycin in seiner Wirkung nahe steht. Es hat wahrscheinlich folgende Strukturformel:

b)



Seine Summenformel ist:



Im Handel ist es vorwiegend als Sulfat, mit Salz- und Schwefelsäure bildet es gut wasserlösliche Salze. Das Sulfat ist bei Raumtemperatur bis zu 36 % wasserlöslich. Die Base und ihre Salze sind in der Kristallform und der wässrigen Lösung bis zu 6 Monaten ohne jede Wirkungseinbuße stabil.

- c) Das Wirkungsspektrum umfasst vor allem Staphylokokken, Gonokokken, Meningokokken, aber auch Coli, die Typhus-, Paratyphus- Enteritisgruppe, Tuberkelbazillen und eine Anzahl von Proteusstämmen. Weniger wirksam ist Kanamycin gegen Streptokokken und *Pyocvaneus*. Vorwiegend beeinflusst werden auch die Stämme der empfindlichen Keimarten, die primär gegen die anderen Antibiotika resistent sind, was besonders für die Staphylokokken zutrifft.

- d) Die Resistenzentwicklung kommt vor, Kreuzresistenz besteht nach den bisherigen Erfahrungen nur zwischen Kanamycin und Neomycin.

Die Anwendung von Kanamycin erfolgt im allgemeinen i. m., nach peroraler Gabe wird praktisch nichts resorbiert. Nach i. m. Verabreichung von 1 g Kanamycin erreichen die Blutspiegelwerte bereits 1 Stunde später Grössenordnungen von zwischen 20 und 50 mg%. Nach 12 Stunden sind sie auf den 10. Teil abgefallen und nach 24 Stunden praktisch beendet. Die Ausscheidung erfolgt zu fast 100 % über die Niere, wo im Verlauf von 48 Stunden fast die gesamte i. m. verabreichte Menge wiedergefunden wird.

- e) Nebenwirkungen:

Wie bei den Präparaten Streptomycin, Viomycin und Neomycin, so wird auch bei diesem basischen Streptomyces-Produkt fast regelmässig eine Anzahl von Nebenwirkungen beobachtet. Paraesthesien im Bereich des Gesichtes, Schädigungen des 8. Hirnnerven, Nierenreizungen in der vorher bereits beschriebenen Art und Hauterscheinungen, die fast immer allergischer Genese sind, wurden bisher beschrieben. Alle diese Nebenwirkungen sind im Gegensatz zu denen bei anderen Antibiotika meist leichter Natur.

Da sie sich jedoch von den ersten Anfängen bis zur vollen Ausbildung schnell entwickeln, sollte man bereits bei den Frühsymptomen - Ohrensausen, Nierenschmerzen, Hautjucken - auf ein anderes Präparat umstellen. Kranke mit einer Nierenanamnese sollten nie mit Kanamycin behandelt werden.

- f) Anwendung und Dosierung:

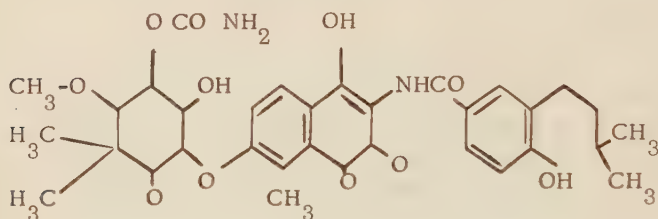
Die i. m. Form ist die Applikation der Wahl. Erwachsene erhalten täglich 1 g, Kinder 15 mg/kg Körpergewicht. Die Tagesdosis soll in 2 gleichen Portionen verabreicht werden. Eine Verdoppelung der Dosis und eine Erhöhung der Zahl der Gaben auf 4 pro die ist ohne weiteres möglich. Für die orale Behandlung, die sich vorwiegend auf Darminfekte beschränken wird, aber auch zur Dickdarmsterilisation ante operationem, gibt man zunächst 4 mal 0,5 g in stündlichem Abstand, dann alle 6 Stunden 1,0 g. Kinder kommen in den meisten Fällen mit der Hälfte aus.

g) Kanamycin ist im Handel als

Kanamycin "Grünenthal", Chemie Grünenthal, Stolberg,
 Kanamycin "Boehringer", Boehringer, Ingelheim,
 Resistomycin "Bayer", Bayer, Leverkusen.

GB) NOVOBIOCIN

- a) Aus dem *Streptomyces niveus* wurde ein Antibiotikum isoliert, dessen Wirkungsspektrum neben einigen gramnegativen Keimen vorwiegend die grampositive Bakterienflora umfasst.
- b) Es besitzt folgende Strukturformel:



Therapeutisch wird vor allem das Natrium-Salz verwendet, welches ein weisses kristallines Pulver darstellt und in Wasser leicht löslich ist. Die wässrige Lösung ist bei 4° 30 Tage haltbar. Die Stabilität und die biologische Aktivität nehmen bei Zimmertemperatur deutlich ab, desgleichen bei steigenden Temperaturen. Hervorstechend ist, dass Novobiocin keinerlei chemische Ähnlichkeit oder Verwandtschaft zu einem anderen bisher bekannt gewordenen Antibiotikum erkennen lässt.

c) Pharmakologie:

Novobiocin wird oral rasch resorbiert und erreicht bereits nach 1 Stunde therapeutisch ausreichend hohe Konzentrationen im Blut. Maximale Spiegel sind hier etwa 4 Stunden nach der Einnahme erreicht, sie halten sich etwa 8 Stunden in ausreichender Höhe und sind an die Serum-Eiweisskörper gebunden. Eine Diffusion in den Liquor findet nicht statt, jedoch können in der Peritoneal- und Pleuraflüssigkeit ausreichend hohe Spiegel nachgewiesen werden. Die Ausscheidung erfolgt über Galle und Niere, wobei die Harnspiegel den Blutspiegeln etwa parallel verlaufen. Die Konzentrationen in der Galle erreichen dagegen fast immer ein Mehrfaches der Serumwerte.

d) Toxizität:

Die DL 50 für die akute Toxizität bei der Maus beträgt

bei peroraler Gabe	962 mg/kg
bei i. v. Gabe	407 mg/kg
bei i. p. Gabe	262 mg/kg.

Auch die Verhältnisse für die chronische Toxizität liegen äusserst günstig, Hunde erhielten 5 Tage lang bis zu 300 mg/kg i. v. 200 mg wurden gut vertragen, 300 mg jedoch zeigten Nebenerscheinungen wie Haemoglobinaemie, Gefässspasmen, degenerative Veränderungen am Leber- und Nierenparenchym sowie entzündliche Vorgänge und Hämorrhagien im Magen- Darm-Trakt. Peroral wurde jedoch eine über 8 Wochen verabreichte Dosis von über 300 mg/kg ohne jede Schädigung vertragen.

- e) Das Wirkungsspektrum umfasst in den im Organismus erreichbaren und verantwortbaren Konzentrationen vorwiegend grampositive Keime, gramnegative Kokken und Bakterien werden nur bei in vitro möglichen Konzentrationen erfasst. Auch die Empfindlichkeit von *Proteus vulgaris* und Enterokokken ist mit den Konzentrationen möglich, die in vivo ohne weiteres zu verantworten sind. Damit entspricht das Spektrum in etwa dem des Penicillins, der Vorteil von Novobiocin liegt jedoch darin, dass auch die gegen Penicillin und die Breitspektrum-Antibiotika bereits resistenten Keimvarianten auf Novobiocin vielfach noch ansprechen. Es besteht keine Kreuzresistenz zu irgendeinem anderen Antibiotikum, in vitro jedoch ist eine Resistenzerzeugung ziemlich rasch möglich. Wenn auch dieses Faktum bisher klinisch noch keine Rolle spielt, so sollte man immer bereits primär eine Kombination mit anderen Antibiotika in Erwägung ziehen.

f) Nebenwirkungen:

Unter der Therapie mit Novobiocin kommt es gelegentlich bereits nach wenigen Gaben zu einer Gelbfärbung der Skleren. Dieser Vorgang ist auch auf ein unschädliches Abbauprodukt dieses Antibiotikums zurückzuführen. Differentialdiagnostisch ist jedoch ein Icterus in Erwägung zu ziehen. Sind Anhaltspunkte für eine Leberschädigung vorhanden, so sollte Novobiocin sofort abgesetzt werden.

Des weiteren sind allergische Reaktionen möglich, die die Beobachtung des Blutbildes unter der Therapie, und zwar besonders im Hinblick

auf das Auftreten einer Thrombocytopenie, Leukopenie oder Agranulocytose erforderlich machen.

- g) Als Indikation ergeben sich daraus alle Erkrankungen durch *Proteus vulgaris*, Staphylokokken, hämolytische Streptokokken, Enterokokken und Diphtheriebazillen, speziell auch solche der Hamwege und der Lungen aber auch Abszesse und Osteomyelitis.

h) Anwendung:

Bereits bei oraler Applikation ist Novobiocin voll wirksam. Man verabreicht im allgemeinen an den Erwachsenen 1 g pro die für 4 - 6 Tage, die Dosis kann verdoppelt, die Behandlungsdauer verlängert werden. Kinder sollten normalerweise nicht mehr als die Hälfte der Erwachsenendosis erhalten, maximal je nach Alter 20 - 50 mg/kg Körpergewicht.

i) Handelspräparate:

Inamycin, Hoechst, Frankfurt
 Inacilum, Hoechst, Frankfurt =
 Kombinationspräparat von Novobiocin +
 Penicillin.

Das ist der Stand der heute möglichen chemotherapeutischen Beeinflussung bakterieller Infektionen, zumindest so weit er die in der Bundesrepublik zur Zeit vorhandenen Gegebenheiten betrifft. Eine sinnvolle Ergänzung der ursprünglichen antibakteriell wirksamen Präparate - sowohl Sulfonamide als auch Antibiotika - durch neuere Produkte, die hinsichtlich ihrer Wirkungsintensität verbessert waren, hat den Stand der heutigen Therapie auf ein kaum noch zu überbietendes Niveau gebracht. Die meisten Erregerarten werden heute durch mehrere Antibiotika bakteriostatisch und zum Teil auch bakterizid erfasst. Übrig geblieben ist nur noch ein relativ kleiner Sektor des gesamten Erregerspektrums, der vor allem die kleinen Viren einschließt, über die wir trotz der Elektronen-Photographie und -Mikroskopie und vieler diagnostischer Möglichkeiten auch heute noch immer relativ wenig wissen. Sonst sind es meist Erreger, denen - bei uns wenigstens - pathogenetisch keine besondere Bedeutung zukommt. Es war Aufgabe dieser Dissertation, einen Überblick über die heutigen Möglichkeiten zu geben und ich hoffe, dass ich dieser Aufgabe gerecht werden konnte.

Dem Oberarzt der Chirurgischen Universitäts-Klinik
München, Herrn Professor Dr. med. Walter HARTENBACH,
möchte ich für die Überlassung des Themas und für sei-
ne tatkräftige Unterstützung an dieser Stelle meinen ver-
bindlichsten Dank aussprechen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAHAM, CHAIN und Mitarbeiter: Lancet (1941)
2. ABRAHAM und FLOREY: Lancet II (1941) 177
3. ACHELIS: Kinderärztl. Praxis 17, (1949) S. 158
4. AHNEFELD: Medizinische 13, (1955) S. 460
5. AMSWORTH: Nature 160, (1947) S. 263
6. ASHEROV: Antib. Chemoth. 2, (1952) S. 361
7. BARTZ: Am. Rev. Tuberc. 63, (1951) S. 4
8. BAUER: Ann. New York Acad. Scie. 53, (1950) S. 395
9. BAUER: Landarzt 13, (1956) S. 312 - 314
10. BEHRENS und Mitarbeiter: J. Biol. Chem. 175 (1948) S. 793 - 809
11. BERGER: Dtsch. med. Wschr. 76, 50, (1951) S. 1592
12. BERNSTEIN, PILLES: Schweiz. med. Wschr. 86, (1956) S. 1247 - 52
13. BERTHOLD: J. Bact. 56, (1948) S. 167
14. BIESALSKI: Medizinische 16, (1958) S. 1570
15. BOGER: Neue Med. Welt (1950) S. 856 - 857
16. BOGER: Proc. Sic. exp. Biol. Med. 76, (1951) S. 222
17. BÖHME: Med. Klinik 20, (1956) S. 856 - 857
18. BOOTHE: Antib. Annual (1953/54) S. 46
19. BRAINERD: J. Clin. Invest. 28, (1949) S. 992
20. BUNN: Arch. Int. Med. 92, (1953) S. 333
21. BUSCH: N. med. Welt I, 3/32, (1950) S. 1070
22. CHAIN, FLOREY und Mitarbeiter: Lancet (1940)
23. CHINE: J. amer. med. Assoc. 111, (1938) S. 2384
24. COLE: J. Lab. Clin. Med. 41 (1953) S. 670
25. CUMMINGHAM: Antib. Annual (1953/54) S. 63
26. DARBON: Presse méd. 63, (1955) S. 681
27. DIEDERICH: Mat. Med. Nordm. III, 11, (1951) S. 228
28. DOERR: Fortschr. Med. 72, (1954) S. 862
29. DORNER und GROS: Dtsch. med. Wschr. 5 : 173 (1950)
30. DOUGLAS: Lancet 2, (1957) S. 214
31. DUBOS: J. exper. Med. 70, (1939) S. 1
32. DUCROT und Mitarbeiter: Antibiotics. d. Chemotherapy VI (1956) 6, S. 404 - 410
33. DUGGAR: Ann. New York Acad. Scie. 51, (1948) S. 177
34. ECHSTEIN: Schweiz. med. Wschr. 74, (1944) S. 148
35. EHRLICH, SCIENCE 106 (1947) S. 417

36. ENGER: Münch. med. Wschr. (1940) S. 1292
37. ENGER: Münch. med. Wschr. (1942) S. 196
38. ENGLISH: Antib. Annual (1953/54) S. 70
39. ENGLISH: Antib. Chemoth. 1, (1951) S. 118
40. ESSENDORFER und LEPRIS: Landarzt 23, (1957) S. 670 - 671
41. ESSER: Med. Klin. 49, (1954) S. 73
42. FEINBERG: J.A.M.A. 152 (1953) S. 114
43. FELDMANN: Ohio State Med. J. 45, (1949) S. 131
44. FIELD: Antib. Chemoth. 4, (1954) S. 65
45. FINKEWITZ: Dtsch. Med. J. 3/4 (1956) S. 407 - 408
46. FINLAND: Brit. Med. J. 2, (1952) S. 1115
47. FINLAND: J.A.M.A. 154, (1954) S. 561
48. FINLAY: Science 11, (1950) S. 85
49. FINLAY: Am. Rev. Tuberc. 63 (1951) S. 1
50. FUSSGÄNGER: Münch. und Wschr. 100 : 17 (1958) S. 665
51. GARROD: Brit. med. J. 453 (1950)
52. GARROD: Brit. med. J. I, 205 (1951)
53. GERMAIN: J. Amer. Med. Ass. 147 (1951) S. 207
54. GILLISSEN und HO: Arzneim.-Forsch. 6, (1956) S. 432 - 436
55. GIORANNINI: Wien. med. Wschr. 104 (1954) S. 910
56. GOETZ: Münch. med. Wschr. 97, (1955) S. 925
57. GOTTLIEB: J. Bact. 55, (1948) S. 409
58. GRASER: Neue Med. Welt 1, (1950) S. 1661
59. GRAVE: Med. Klinik (1939) S. 1078
60. GREINER: Klin. Wschr. (1941) S. 17
61. GREINER: Hess. Ärztebl. II. (1950)
62. GÜNTHER: Fortschr. Med. 76 (1958) S. 245
63. HALLAM: Brit. med. J. (1939 I) S. 559
64. HANAK: Landarzt 29, (1956) S. 710 - 712
65. HANSON: J. Bact. 58, (1949) S. 527
66. HARTENBACH: Fortschr. d. Med. 7, (1955) S. 181
67. HAUCH und Mitarbeiter: Zschr. inn. Med. 5/6 (1950)
68. HEILMEYER: Antibiotika Fibel (1954) G. Thieme Verlag, Stgt.
69. HEIN: Arzneimittelforsch. 2, (1952) S. 521
70. HEINSIUS: N. med. Welt 25, (1950)
71. HEINSIUS: N. med. Welt 51/52 (1950) S. 1697
72. HENFTLING: Medizinische 33/34, (1953)
73. HENNING und STADLER: Dtsch. Zschr. Verdauungskrht. 8 (1948)
74. HERGOTT und THER: Münch. med. Wschr. 100, 17 (1958) S. 663

75. HEUBNER: Dtsch. med. Wschr. (1941 II) S. 1187
76. HILLER und EHLERT: Arzneim.-Forsch. 7 (1957) S. 138 - 140
77. HIRSCH: Mschr. Kinderhk. 99 (1951) S. 5
78. HIRSCH und Mitarbeiter: Arch. Biochemistry 14 (1947) S. 213
79. HODKINSON: Lancet 1 (1954) S. 285
80. HOHENDORF: Arzneim.-Forsch. IX (1959) 5, S. 286 - 294
81. HOLLER: Wien. klin. Wschr. 101 (1951) S. 660
82. HUNT: Pediatrics 9 (1952) S. 607
83. INGALLS: Science (Washington) 109 (1954) S. 191
84. IVÁNYI: Med. Klin. 6 (1959) S. 221 - 222
85. IVÁNYI: und ILLINYI: Med. Mschr. 7 (1956) S. 456 - 457
86. JOHNSON: Science 102 (1945) S. 376
87. JONES: Antib. Annual (1953/54) S. 464
88. JUNG: Med. Klin. 30 (1956) S. 1265 - 1266
89. JÜZIG: Mschr. Unfallk. 12 (1950)
90. KASSNER: Med. Klin. 8 (1957) S. 311
91. KISER: Antib. Annual (1953/54) S. 56
92. KLOSE: Ärztl. Wschr. 6 (1951) S. 558
93. KNOTHE: Dtsch. med. Wschr. 39 (1957) S. 1685
94. KNOTHE: Arzneim.-Forsch. 8 (1958) S. 518
95. KOCH: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (1954)
96. LAMBRECHT: Med. Klin. 53, 35 (1958) S. 1511
97. LAMMERS: Ärztl. Wschr. (1951) S. 948
98. LEDERBERG: J. Bact. 63 (1952) S. 399
99. LEHR: Antib. and Chemoth. 3 (1953) S. 71
100. LEINEWEBER: Mat. med. Nordm. II (1950) 1, S. 9
101. LEPORIS: Medizinische 27/28 (1957) S. 1026 - 27
102. LEPPER: Arch. int. Med. 88 (1951) S. 271
103. LESARTE und Mitarbeiter: BULL. Mém. Soc. med. Hôp. Paris (Sisc. 4) 72 (1956) 7/8, S. 227 - 236
104. LINZ: Ann. Inst. Pasteur 76 (1949) S. 250
105. LOGAN: Am. J. Surg. 79 (1950) S. 229
106. LONG: J. amer. Med. Assoc. 115 (1940) S. 364
107. MARWYK von: Münch. Med. Wschr. 100, 17 (1958) S. 684
108. MATRAS: Wien. med. Wschr. 107 (1957) S. 778
109. MAYER: Am. Rev. Tuberc. 63 (1950) S. 49
110. Mc. GUISE: Antib. Chemoth. 2 (1952) S. 281
111. MEYERHEIM: Med. Klin. 50 (1955) S. 987
112. NEFF: Schweiz. med. Wschr. 80 (1950) S. 1001

113. NEUMAIER: Med. Mschr. 8 (1954) S. 199
114. NEUWEILER: Geburtsh. und Frauenhk. 17 (1947) S. 405
115. OPPENHEIM: Schweiz. med. Wschr. 79 (1949) S. 1187
116. PACE und SCHANTZ: J. Amer. Med. Ass. 162 (1956) S. 268 - 271
117. PELLERAT, MURAT: Presse med. 63 (1955) S. 166
118. PETERSEN: Klin. Wschr. 29 (1951) S. 395
119. PFISTER: Arch. Dermat. Syph. 193 (1951) S. 286
120. PICARD und Mitarbeiter: J. chem. Soc. (London) (1946) S. 751
121. PLITZKO: Med. Mschr. 1 (1957) S. 29 - 30
122. PRICE: Ann. New York Acad. Scie. 51 (1948) S. 211
123. PUTMANN: Antib. Annual (1953/54) S. 70
124. RANDALL: Proc. Staff. Meet. Mayo, Chinn 24 (1949) S. 605
125. RAUSCH: Münch. med. Wschr. 48 (1955) S. 1625 - 1626
126. REISNER: Ann. int. Med. 34 (1951) S. 1232
127. RICHTER: Klin. Wschr. 34 (1956) S. 927
128. RINGEL: Klin. Wschr. (1941 I) S. 545
129. RITZERFELD: Zbl. Bakter. 166 (1956) S. 166
130. ROBEL: Schweizer med. Wschr. 83 (1953) S. 1166
131. ROBLIN: und Mitarbeiter: J. amer. chem. Soc. 62 (1940) S. 2002
132. ROCHOLL: Münch. med. Wschr. (1939) S. 839
133. RÖTTGER: Therap. Gegenw. 89, 12 (1950) S. 419
134. RÖTTGER: Ärztl. Forschg. 4, 24 (1950) S. 676
135. ROSS: Antib. Annual (1955/56) S. 600
136. ROSS: 142 (1950) S. 1361
137. ROSST: Schweiz. med. Wschr. 80 (1950) S. 1037
138. ROST und STEPHAN: Zbl. Chir. 52 (1956) S. 2576
139. ROSTENBERG: J.A.M.A. 154 (1954) S. 221
140. ROTHE: Dtsch. med. Wschr. 79 (1954) S. 1080
141. RUBINIETZ: Med. Klin. 49 - 9 (1955) S. 2079 - 81
142. RUSSELL: Ann. int. Med. 14 (1940) S. 168
143. SENN: Schweiz. med. Wschr. 86 (1956) S. 432
144. SIEDEL, SÖHNER, LINDNER: Münch. med. Wschr. 100, 17 (1958) S. 661
145. SIEGEL: New ENGLAND J. Med. 246 (1952) S. 447
146. SIEGENTHALER und Mitarbeiter: Dtsch. med. Wschr. 8 (1956) S. 2074-82
147. SIMON: Med. Klin. 24 (1955) S. 1022, 1027 - 28
148. SOBIN und Mitarbeiter: Antib. Annual (1954/55) S. 827 - 30
149. SOUEK: Nord. Med. 43 (1950) S. 779
150. SPICER und Mitarbeiter: J. Lab. chin. Med. 36, (1950) S. 183
151. SUTER: Fortschritte der Tuberkuloseforschung 3 (1950) S. 210

152. SWIFT: Lancet 1 (1953) S. 110
153. SCHIRREN und Mitarbeiter: Arch. Hyg. u. Bakt. 6 (1956) S. 423
154. SCHÜTZE: Kinderärztl. Praxis XIX, 6 (1951) S. 257
155. SCHUPPLI: Dermatologien 102 (1951) S. 291
156. STÄRK und Mitarbeiter: Tuberkulosearzt X (1956) 5, S. 275 - 84
157. STEPHENS: J. Amer. Chem. Soc. 74 (1952) S. 4976
158. STRAUCH: Münch. med. Wschr. 100 (1958) S. 668
159. TANNER: Antib. Chemoth. 2 (1952) S. 441
160. TENG: Antib. Annual (1953/54) S. 244
161. TRAFTON: Antib. Chemoth. 40 (1954) S. 43
162. UMBREIT: J. biol. Chem. 177 (1949) S. 703
163. UNGER: Lancet 1 : 56 (1950)
164. UTECH: HNO-Arzt III, 2 (1952) S. 58
165. VOGT: Mschr. Kinderhk. 103 (1955) S. 238
166. WAGNER, VORDERBANK: Arzneimittelforschung 1 (1951) S. 231
167. WAKSMAN: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 19 (1944) S. 537
168. WALTER: Monatsk. ärztl. Fortbildg. 8 (1956) S. 376
169. WEDEKIND: Münch. med. Wschr. 93, 49 (1951)
170. WEICH: J. Pharmaceut. Ass. 39 (1950) S. 185
171. WELCH und Mitarbeiter: Antib. Annual (1957/58) S. 296 - 309
172. WHITE: US. Arm.-Forces med. J. 4, (1953) S. 1603
173. WILDE: Münch. med. Wschr. 9 (1957) S. 302 - 303
174. WLADIKA: Mat. med. Nordm. III 1 (1951) S. 1
175. WÖLFLE: Medizinische 22 (1957) 841 - 842
176. WOOD: Antib. Annual (1953/54) S. 98
177. WORATZ: Dtsch. med. Wschr. 75, 6 (1950) S. 219
178. WRIGHT und WELCH: Antibiotic. Med. 5 (1958) S. 139 - 145
179. YOW: Arch. Int. Med. 92 (1953) S. 248

LEBENS LAUF

Am 4. Juni 1918 wurde ich, Hans Georg Falk, als 1. Sohn des Lehrers Hermann Gustav Falk und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Fell, in Tilsit, Ostpr. geboren.

Vom Jahre 1924 bis 1928 besuchte ich die Volksschule in Tilsit-Preussen, von der aus ich 1928 auf das Staatliche Gymnasium Tilsit umgeschult wurde. Hier erhielt ich eine humanistische Ausbildung, die ich am 3.2.1937 mit dem Abitur abschloss.

Von April bis Oktober genügte ich meiner Arbeitsdienstpflicht und wurde im November 1937 zur Aufklärungs-Abteilung (mot.) I, Königsberg/Pr., eingezogen. Mit diesem Truppenteil machte ich den Krieg in Polen, Frankreich und Russland mit. Nach zweimaliger Verwundung erhielt ich zum Wintersemester 1942/43 Studienurlaub.

Mein Studium begann ich an der Universität Berlin, wurde 1943 zur Studentenkompanie in Hamburg versetzt und nach Ablegung der ärztlichen Vorprüfung im August 1944 zum Feldunterarzt befördert und in verschiedenen Feldlazaretten in Ostpreussen eingesetzt.

Nach meiner Entlassung aus dem Wehrdienst Ende 1945 war ich zwei Jahre als Famulus und z.T. berufsfremd tätig, erst zum Wintersemester 1947/48 wurde ich wieder zugelassen. Nach dem Sommersemester 1950 legte ich an der Universität Hamburg mein Staatsexamen ab.

In den Jahren danach war ich an verschiedenen Kliniken in Hamburg tätig, Hafenkrankenhaus, Allg. Krankenhaus Hamburg-Harburg, bis ich am 15.2.1953 als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Aussendienst in die Fa. Chemische Fabrik von Heyden A.G. München eintrat. Am 15.4.1954 wurde ich von der Direktion dieses Hauses zum Leiter der Medizinisch-Wissenschaftlichen Abteilung berufen. Diese Tätigkeit habe ich mit dem 15. August 1959 beendet. Seitdem bin ich als Vertreter in Allgemeinpraxen tätig.

Nach nochmaliger Klinikzeit beabsichtigte ich, mich als praktischer Arzt niederzulassen.

Seit dem 16.9.1944 bin ich mit der Tochter Edith des Kaufmannes Hanns Böttau, Wilhelmshaven, und dessen Ehefrau Hedwig, geb. Esch, verheiratet. Ich habe keine Kinder.

